



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

Adesão/ grau de cumprimento das jovens à vacinação contra o vírus do papiloma humano no Centro de Saúde da Covilhã

Inês Guedes Borges da Silva

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Dr.^a Eugénia Calvário
Coorientador: Dr.^a Henriqueta Forte

Covilhã, maio de 2013

Agradecimentos

A execução desta dissertação, partindo de uma base pessoal de trabalho e investigação, contou desde sempre com contributos de incentivo e dedicação por parte de várias pessoas, às quais deixo por isso uma palavra de sincero agradecimento.

À Doutora Eugénia Calvário, minha orientadora, por ter aceitado este desafio, pelo apoio e dedicação, pelas críticas e sugestões que permitiram a realização deste trabalho nas melhores condições.

À Doutora Henriqueta Forte, minha coorientadora, pelo seu interesse e disponibilidade, por todo o tempo dispensado no apoio para que este trabalho possa agora existir.

Ao Doutor José Moutinho pelo seu precioso contributo, pela simpatia e disponibilidade no envio de fontes bibliográficas.

Às Enfermeiras Rosa Carlos, Fátima Cardoso, Florbela Vaz e Sónia Moreira por terem disponibilizado o seu tempo, para me auxiliar na recolha de dados clínicos no Centro de Saúde da Covilhã e pelo apoio prestado e entusiasmo com que colaboraram neste projeto.

Ao Centro de Saúde da Covilhã, na pessoa do Doutor António Santos Silva, por ter disponibilizado as suas instalações e pessoal e pela colaboração neste projeto.

À Enfermeira Vanessa Guedes, minha prima, que disponibilizou muito do seu tempo para me ajudar e foi fundamental em todo este processo. O seu apoio e incentivo foram fundamentais para que esta fase fosse ultrapassada.

Ao Professor João Carvalho Duarte, pelo contributo e pelos conhecimentos que de bom grado partilhou comigo.

À Cláudia Ferreira por me ter ajudado.

À Faculdade de Ciências da Saúde, pela aprendizagem e formação de excelência que me proporcionou ao longo do curso e pela oportunidade de concretização deste projeto.

Ao Doutor Miguel Castelo Branco pela compreensão e apoio em todos os projetos.

À Marta Duarte uma palavra de agradecimento pelo apoio e cooperação na elaboração desta dissertação.

Agradeço à Doutora Rosa Saraiva, da biblioteca do CHCB pelo fornecimento de alguns artigos.

A todos os meus colegas de mestrado, que comigo partilharam esta longa caminhada.

À Tuna Médica Feminina da Universidade da Beira Interior por todos os grandes momentos que me proporcionou e por ter sido mais um sonho realizado neste meu percurso académico.

Aos meus amigos pelos momentos fantásticos que certamente ficarão para sempre na memória.

Aos meus pais e irmãos, pelo apoio incondicional e suporte emocional ao longo de todo este percurso.

À minha avó e restante família, que sempre me apoiou e pelas ausências constantes que me perdoaram.

Resumo

Introdução: As infeções pelo vírus do papiloma humano estão entre as doenças sexualmente transmissíveis mais importantes devido à sua associação etiológica com os cancros ano-genitais.

O vírus do papiloma humano é responsável pelo desenvolvimento de cancro do colo do útero, mas também causa cancro da vulva, da vagina, do ânus, do pénis, da pele, da cabeça e pescoço (cavidade oral, esófago, faringe e outros cancros do trato gastrintestinal superior) e bexiga, bem como, lesões pré-cancerosas cervicais, vulvares e vaginais, verrugas genitais e papilomatose respiratória recorrente.

O vírus do papiloma humano é uma das maiores causas de morbilidade e mortalidade, em todo o mundo sendo implicado em mais de 99.7% dos casos de cancro do colo do útero. A infeção genital por vírus do papiloma humano afeta 440 milhões de pessoas em todo o mundo.

O cancro do colo do útero continua a ser o segundo cancro, a seguir ao da mama, mais comum entre as mulheres, a nível mundial. São diagnosticados aproximadamente 500 mil novos casos de cancro do colo do útero, por ano representando cerca de 10% dos cancros em mulheres, registando-se mais de 200 mil mortes por esta patologia. Em Portugal, é o quarto cancro mais frequente com cerca de 950 novos diagnósticos e 378 mortes por ano, e o segundo mais frequente entre mulheres entre os 15 e os 44 anos de idade.

Portugal demonstra a maior incidência de cancro do colo do útero entre os países da União Europeia (13,5 por 100 mil habitantes, contra 10 da Europa).

Estes dados aliados ao elevado custo da doença, reforçam a importância da prevenção nomeadamente, pela introdução da vacina contra o vírus do papiloma humano, em 2008, no Plano Nacional de Vacinação.

Após a recolha de dados, junto da Unidade de Saúde Pública do Centro de Saúde da Covilhã, e consulta dos registos clínicos existentes no Centro de Saúde, verificou-se que a adesão à vacina, desde 27 de Outubro de 2008, até 31 de Dezembro de 2012, tem vindo a diminuir o que demonstra a necessidade de intervir junto da comunidade, particularmente junto das adolescentes em idade de vacinação e dos pais, tentando melhorar o nível de conhecimentos sobre o vírus do papiloma humano, no sentido de alterar esta tendência.

Objetivos: O principal objetivo deste trabalho é conhecer a adesão e grau de cumprimento das jovens à vacinação contra o vírus do papiloma humano no centro de saúde da Covilhã, de forma a contribuir para que os profissionais desta instituição de saúde possuam uma noção mais clara de como está a decorrer a vacinação destas jovens e, ao mesmo tempo, fornecer-lhes uma ferramenta que lhes permitirá melhorar a prestação dos seus serviços. Pretende-se desta forma perceber se as estratégias adotadas pelo Centro de Saúde são eficazes e ao mesmo tempo determinar os pontos fortes e os pontos a melhorar nesta

instituição, de modo a aumentar a adesão da população alvo a esta medida preventiva e, promover o acompanhamento das jovens para que não interrompam o esquema vacinal.

Ao longo desta monografia será feito um enquadramento teórico sobre o papel do vírus do papiloma humano no cancro do colo do útero; a importância da vacina na prevenção desta patologia e, por fim, serão determinados a adesão / grau de cumprimento das jovens à vacinação contra o vírus do papiloma humano no Centro de Saúde da Covilhã e os fatores que a influenciam.

Métodos: Para realizar esta revisão bibliográfica, foi feita uma vasta pesquisa de artigos científicos através de várias bases de dados como o Pubmed, B-on ou Uptodate, entre o mês de outubro de 2012 e o mês de Maio de 2013.

As palavras-chave utilizadas foram: “HPV”, “vaccination”, “Gardasil”, “cervical cancer” e “prevention”.

A pesquisa envolveu artigos e publicações científicas nacionais e internacionais como artigos de revisão, ensaios clínicos e estudos observacionais que foram selecionados em função da relevância para o tema proposto, sendo excluídos os ensaios sem grupos de controlo.

Palavras-chave

HPV, vaccination, Gardasil, cervical cancer, prevention.

Abstract

Introduction: Human papilloma virus infections are among the most important sexually transmitted diseases because of its etiological association with anogenital cancers.

Human papilloma virus is not only responsible for the development of cervical cancer, but also for vulva, vagina, anus, penis, skin, head and neck cancer (oral cavity, esophagus, pharynx and other cancers of the upper gastrointestinal tract), and bladder cancer, as well as precancerous cervical, vulvar and vaginal lesions and genital warts and recurrent respiratory papillomatosis.

Human papilloma virus is one of the major causes of morbidity and mortality worldwide being implicated in over 99.7% of the cervical cancer cases. Genital human papilloma virus infection affects 440 million people worldwide.

Cervical cancer continues to be the second more common cancer among women worldwide after breast cancer. Approximately 500,000 new cases of cervical cancer are diagnosed per year representing about 10 % of women cancers, registering more than 200 000 deaths from this disease. In Portugal, it is the fourth most common cancer with 950 new diagnoses and 378 deaths per year, and the second more common among women between the age of 15 and 44.

Portugal shows the highest incidence of cervical cancer among European Union countries (13.5 per 100 000 inhabitants, compared to 10 in Europe).

These data coupled with the disease high cost, reinforce the importance of prevention in particular, through the introduction of the Human papilloma virus vaccine in 2008, in the National Vaccination Plan.

After the data collection, with the Public Health Unit of Covilhã's Health Centre, and the consultation of existing clinical records at the Health Centre, it was found that adherence to the vaccine, from the 27th October 2008 until the 31st December 2012, has been declining which demonstrates the need to intervene with the community, particularly among pre-adolescents at the age of vaccination and their parents, trying to improve the knowledge level about Human papilloma virus, in order to alter this tendency.

Objectives: The main purpose of this study is to assess the adherence / compliance grade of young women to human papilloma virus vaccination in Covilhã's Health Centre, with the intent to be a contribution to Covilhã's Health Centre professionals, so that they may have a clearer idea of how the vaccination of young women is happening, and provide them with a tool that will allow them to improve their services. It is intended to realize if the strategies adopted by the Health Centre are effective and at the same time determine the strengths and areas to improve in this institution, so as to increase the adhesion of the target population to

this preventive measure and promote the attendance of young women, so that they do not cease the vaccination schedule.

Throughout this monograph, there will be made a theoretical framing on the role of Human papilloma virus in cervical cancer; the importance of the vaccine in the prevention of this disease and, ultimately, there will be determined the adherence / compliance grade of young women to HPV vaccination in Covilhã's Health Centre and the factors influencing it.

Methods: This review was made by an extensive search of scientific articles, through electronic databases such as Pubmed, B-on or UpToDate, between October 2012 and May 2013.

The keywords used were 'HPV', 'vaccination', 'Gardasil', 'cervical cancer' and 'prevention'.

The research involved national and international scientific publications, review articles, clinical trials and observational studies which were selected based on their relevance, excluding trials without control groups.

Keywords

HPV, vaccination, Gardasil, cervical cancer, prevention.

Índice:

Agradecimentos-----	ii
Resumo-----	iv
Palavras-chave-----	v
Abstract-----	vi
Keywords-----	vii
Índice-----	viii
Lista de figuras-----	ix
Lista de tabelas-----	x
Lista de gráficos-----	xi
Lista de acrónimos-----	xii
Introdução-----	1
Epidemiologia e história natural da infeção por Papiloma Vírus Humano-----	3
Epidemiologia internacional do HPV-----	3
Epidemiologia nacional do HPV-----	5
Caracterização e imunobiologia do HPV-----	6
Transmissão e fatores de risco do HPV-----	10
HPV e doenças associadas-----	16
Custos económicos e impacto na qualidade de vida-----	23
Prevenção do CCU-----	26
Rastreio citológico-----	26
Vacinação-----	30
Características das vacinas-----	31
Indicações-----	35
Eficácia-----	38
Segurança e efeitos secundários-----	44
Precauções e contraindicações-----	45
O impacto da vacinação profilática no CCU e na redução dos custos com doenças provocadas pelo HPV-----	46
Adesão/ grau de cumprimento das jovens à vacinação contra o HPV no Centro de Saúde da Covilhã-----	49
Conclusão-----	60
Bibliografia-----	62
Anexo-----	66

Lista de figuras

Figura 1- Incidência cumulativa da infeção por HPV relacionada com o número de meses decorridos após a primeira relação sexual-----	12
Figura 2- As principais etapas no desenvolvimento do CCU-----	17
Figura 3- Ilustração do virião de HPV e demonstração da estrutura de uma partícula como vírus (VLP) sem o núcleo de DNA viral oncogénico-----	34
Figura 4- Vacinação de rotina com a vacina HPV (aos 13 anos de idade)-----	35
Figura 5- Recomendações nacionais de diferentes países para a vacinação contra o HPV-----	38

Lista de tabelas

Tabela 1- Percentagem estimada de patologias associadas à infeção por HPV, e sua distribuição de acordo com o género-----	2
Tabela 2- Prevalência de tipos específicos de DNA de HPV entre as mulheres infetadas, de acordo com a idade-----	3
Tabela 3- Genótipos de HPV e suas lesões associadas-----	7
Tabela 4- Funções das proteínas produzidas pelas ORF's da região inicial-----	8
Tabela 5- Resultados de estudos sobre o impacto do HPV na qualidade de vida relacionada com a saúde (HQL)-----	24
Tabela 6- Características das duas vacinas contra o HPV-----	33
Tabela 7- Impacto da vacinação combinada com um programa de rastreio de CCU na redução de CIN 2 e 3, CCU e mortes devidas a cancro, com diferentes cenários de cobertura vacinal-----	47
Tabela 8- Impacto da vacinação nos resultados de uma coorte de 376,385 pré-adolescentes do sexo feminino com 12 anos de idade vacinadas (e não vacinadas) no Reino Unido-----	48
Tabela 9- Cumprimento da vacinação contra o HPV entre as jovens, nascidas entre 1992 e 1999, inscritas na consulta de adolescentes do CSC-----	56

Lista de gráficos

Gráfico 1- Adesão à 1ª, 2ª e 3ª dose da vacina do HPV no CSC no ano de 2008, relativamente às jovens nascidas em 1995-----	51
Gráfico 2- Adesão à 1ª, 2ª e 3ª dose da vacina do HPV no CSC no ano de 2009, relativamente às jovens nascidas em 1996 e 1992 (Campanha de vacinação)-----	52
Gráfico 3- Adesão à 1ª, 2ª e 3ª dose da vacina do HPV no CSC no ano de 2010, relativamente às jovens nascidas em 1997 e 1993 (Campanha de vacinação)-----	53
Gráfico 4- Adesão à 1ª, 2ª e 3ª dose da vacina do HPV no CSC no ano de 2011, relativamente às jovens nascidas em 1998 e 1994 (Campanha de vacinação)-----	54
Gráfico 5- Adesão à 1ª, 2ª e 3ª dose da vacina do HPV no CSC no ano de 2012, relativamente às jovens nascidas em 1999-----	54
Gráfico 6- Comparação da adesão e grau de cumprimento no ano de 2008 e de 2012-----	55
Gráfico 7- Variação das percentagens das jovens com o esquema vacinal incompleto de 2008 a 2012-----	55

Lista de acrónimos

HPV	Vírus do Papiloma Humano
HPVhr	Vírus do papiloma humano de alto risco
HPVlr	Vírus do papiloma humano de baixo risco
CCU	Cancro do Colo do Útero
CIN	Neoplasia Cervical Intraepitelial
VIN	Neoplasia Vulvar Intraepitelial
VaIN	Neoplasia Vaginal Intraepitelial
SIL	Lesão Intraepitelial Escamosa
HSIL	Lesão Intraepitelial Escamosa de Alto grau
LSIL	Lesão Intraepitelial Escamosa de Baixo grau
ASCUS	Células Escamosas Atípicas de Significado Indeterminado
STI	Infeção Sexualmente Transmissível
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
HSV	Herpes Simplex Vírus
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
ORF	Estrutura de Leitura Aberta (Open Reading Frame)
PCR	Polymerase Chain Reaction
RCC	Região de Controlo de Comprimento
VLP	Partícula tipo vírus (Virus-like particle)
PNV	Plano Nacional de Vacinação
EUA	Estados Unidos da América
UE	União Europeia
OMS	Organização Mundial de Saúde
FDA	Food and Drugs Administration
ARS	Administração Regional de Saúde
ACSS	Administração Central do Sistema de Saúde
DGS	Direção Geral da Saúde
CSC	Centro de Saúde da Covilhã
IC	Intervalo de Confiança
FUTURE	The Females United to Unilaterally Reduce Endo/ecto-cervical Cancer
PATRICIA	The Papilloma Trial against Cancer in Young Adults

Introdução:

A infeção pelo vírus do papiloma humano (HPV) é, em muitos países, a infeção sexualmente transmitida (STI) mais frequente.(1-6) Estudos epidemiológicos baseados no ácido desoxirribonucleico (DNA), combinados com medições de tipos específicos de anticorpos contra o HPV, demonstram que cerca de 75% de todas as pessoas sexualmente ativas irão ser infetadas em algum período das suas vidas, estando em risco de desenvolver patologias associadas a este vírus.(1, 3, 6-11)

A infeção genital por HPV afeta 440 milhões de pessoas em todo o mundo.(12)

Nos estados Unidos da América (EUA), cerca de 20 milhões de indivíduos estão infetados por HPV, e por ano ocorrem 5,5 milhões de novas infeções entre mulheres com citologia previamente normal.(3, 9)

Na maioria dos casos (70 a 90%), esta infeção regride espontaneamente entre os 6 a 10 meses, sendo eliminada pelo sistema imunitário sem resultar em complicações clínicas, contudo, numa pequena percentagem, a infeção persiste e dá origem ao cancro do colo do útero (CCU).(3, 4, 7, 8, 10, 13-15)

O CCU continua a ser o 2º cancro, a seguir ao da mama, mais comum entre as mulheres, a nível mundial.(1, 2, 5, 13) A cada ano são diagnosticados aproximadamente 500 mil novos casos de CCU, representando cerca de 10% dos cancros em mulheres, registando-se mais de 200 mil mortes por esta patologia.(4-6, 13, 16-19) Em Portugal, é o 4º cancro mais frequente com 950 novos diagnósticos e 378 mortes por ano, e o 2º mais frequente entre mulheres entre os 15 e os 44 anos de idade.(4)

O HPV é responsável pelo desenvolvimento de CCU, mas também causa cancro da vulva, da vagina, do ânus, do pénis, da pele, da cabeça e pescoço (cavidade oral, esófago, faringe e outros cancros do trato gastrointestinal superior) e bexiga, bem como, lesões pré-cancerosas cervicais, vulvares e vaginais, verrugas ano-genitais e papilomatose respiratória recorrente.(1-3, 13, 15, 20) (Tabela 1)

Tabela 1: Percentagem estimada de patologias associadas à infeção por HPV, e sua distribuição de acordo com o género.(20)

Disease	Affected sex	Percentage of cases associated with HPV infection
Anogenital warts	M, F	100
Recurrent respiratory papillomatosis	M, F	100
CIN I, II, III	F	100
Cancer		
Cervical cancer	F	100
Anal cancer	M, F	90
Vulvar, vaginal cancer	F	40
Penile cancer	M	40
Head and neck cancers	M, F	12

A alta prevalência da infeção por HPV e patologias associadas justificou o desenvolvimento de duas vacinas, uma tetravalente (Gardasil) que protege contra os tipos de HPV mais comumente implicados na génese das verrugas genitais e CCU (HPV 6, 11, 16, 18) e uma vacina bivalente (Cervarix) que protege apenas contra os génotipos associados a um maior risco oncogénico (HPV 16 e 18).(21-23) Está provado que ambas são seguras e eficazes na redução das taxas de infeção persistente, e de anormalidades na citologia.(21)

A idade ideal para a vacinação é entre os 12 e os 13 anos de idade, uma vez que as vacinas são mais eficazes quando administradas antes do início da vida sexual.(21, 24)

Em Portugal, a vacina administrada por rotina às jovens com 13 anos de idade é a Gardasil,(25) comercializada em Portugal desde Dezembro de 2006. Esta foi introduzida no Plano Nacional de Vacinação (PNV) em 2008, seguindo o esquema: 0, 2, 6 meses (3 doses).(25) O aumento da acessibilidade a estas vacinas tem o potencial de diminuir a incidência e os custos associados ao HPV no futuro.(26)

Epidemiologia e história natural da infecção por Papiloma Vírus Humano

Epidemiologia internacional do HPV

Em todo o mundo, o HPV é uma das maiores causas de morbilidade e mortalidade, (1) sendo implicado em mais de 99.7% dos casos de CCU. (27) A infecção genital por HPV afeta 440 milhões de pessoas em todo o mundo, observando-se a taxa de prevalência mais alta na África Subsaariana. (12) Para além dos rastreios realizados e da sua qualidade, a elevada paridade e um défice na nutrição nas mulheres de países em desenvolvimento podem ser fatores contributivos para as altas taxas de incidência de CCU observadas nestas regiões. (16)

O CCU, apesar de evitável, apresenta, a nível global, uma taxa de incidência de 16 casos por 100 mil mulheres, e uma taxa de mortalidade de 8,9 mortes por 100 mil mulheres. Nos países mais desenvolvidos, as taxas de sobrevivência global aos 5 anos variam entre 63% na Europa e 73% nos EUA, estando diretamente relacionadas com a precocidade do diagnóstico. (23)

Este cancro, que afeta principalmente mulheres em idade fértil, representa um peso importante em termos de anos de vida perdidos e de anos de vida perdidos com qualidade de vida. (23)

Os tipos de HPV 16 e 18 estão associados a aproximadamente 73% dos casos de CCU na Europa, (28) sendo que, mundialmente, o HPV 16 é um dos tipos mais comuns e o que mais frequentemente origina CCU's. (11)

Na tabela 2 podemos verificar a prevalência dos tipos específicos de HPV entre as mulheres afetadas com este vírus. (11)

Tabela 2: Prevalência de tipos específicos de DNA de HPV entre as mulheres infetadas, de acordo com a idade. (11)

HPV type	Percentage of all infected women (median age of 46 years) (IARC) ^a	Percentage of all infected women (median age of 25 years) (U.S.) ^b
16	24.3	23.7
18	7.3	7.2
31	4.2	6.0
45	3.5	4.7
35	2.7	3.7
58	2.3	5.1
6	2.3	6.3

^a Population-based control group of women from IARC cervical cancer studies in nine countries

^b Planned Parenthood population from Western Washington, unpublished data.

As estimativas sobre a prevalência da infecção por HPV entre as mulheres de todo o mundo podem variar entre os 2 e os 44%, esta grande variação é explicada pelas diferenças

nas faixas etárias das populações estudadas e pela sensibilidade do teste de DNA usado para a deteção do HPV.(11)

Como já foi referido, a prevalência da infeção por HPV varia muito consoante o grupo etário estudado, sendo mais frequente nos mais jovens e nos primeiros anos após o início da vida sexual, podendo ainda variar consoante o local de residência, local de nascimento e o grupo étnico.(23)

Nos EUA a infeção por HPV é a IST mais incidente,(1, 10) sendo que aproximadamente 20 milhões de pessoas estão infetadas e, anualmente, 6.2 milhões de pessoas adquirem esta infeção.(9, 10, 20) Cerca de 75% dos indivíduos entre os 15 e os 50 anos de idade e são infetados com HPV genital durante a sua vida, 60% deles apresentam uma infeção transiente, 10% com uma infeção persistente, 4% com anormalidades citológicas leves e 1% com lesões clínicas.(3)

Numa população que foi acompanhada na consulta de planeamento familiar, com uma idade média de 25 anos, a prevalência da infeção por HPV de alto risco (HPVhr) foi de 27.4%. Uma prevalência semelhante foi encontrada entre as estudantes universitárias nos EUA e no Canadá.(11)

Ainda nos EUA, estudos realizados em adolescentes do sexo feminino que inicialmente apresentavam resultados negativos para o HPV, demonstraram que 50 a 55% destas adquiriram HPV passados 3 a 5 anos e que aproximadamente 30% destas adquiriram HPV 1 ano após iniciarem a atividade sexual. (1)

Um estudo realizado na Escócia, em mulheres com uma idade média de 36.6 anos, que frequentam os rastreios do CCU, mostrou que a prevalência de DNA do HPV detetado através da técnica de *polymerase chain reaction* (PCR) é, aproximadamente, de 20.5% para todos os tipos de HPV e de 15.7% para tipos de HPVhr. (11)

A distribuição do DNA do HPV mais comumente observada é de uma alta prevalência nos anos posteriores ao início da vida sexual ativa, existindo um declínio entre os 20 e os 30 anos e uma baixa prevalência em mulheres com idades superiores a 30 anos. Nalguns países um 2º pico de prevalência ocorre no período pós-menopausa.(2)

Depois de ultrapassadas as idades jovens a taxa de deteção de HPV diminui dramaticamente para prevalências entre 5 e 15% na maioria das populações.(13) Esta ideia é corroborada pelos resultados obtidos na população rastreada na Holanda, cuja prevalência de HPV foi de 12% para idades compreendidas entre os 21 e os 25, e de 4% para idades entre os 51 e 55 anos de idade.(13) Na Itália a prevalência de infeções genitais por HPV varia entre os 8.8 e os 15.9%.(12) Num estudo, a prevalência de infeção por HPV variou entre os 36% em mulheres jovens com idades inferiores a 25 anos, e os 2,8% em mulheres com 45 anos ou mais.(3)

Estes números demonstram a facilidade de transmissão do HPV em adolescentes e mulheres adultas jovens, e reforçam a importância de dirigir as campanhas de vacinação para as crianças e adolescentes que ainda não iniciaram a vida sexual.(1)

Nos países da União Europeia (EU) ocorrem cerca de 33 mil novos casos de CCU e 15 mil mortes anualmente. Os valores mais baixos de mortalidade observam-se na Finlândia, muito provavelmente, em resultado de uma estratégia de rastreio continuada e universal. (23)

Epidemiologia nacional do HPV

Nos últimos anos foram introduzidos no mercado testes que permitem determinar o(s) genótipo(s) de HPV presente(s) na lesão. (23)

Em Portugal, a tipificação dos genótipos de HPV na população é apenas feita em casos selecionados (por exemplo, em caso de patologias como displasias ou cancro invasivo), o que leva a que os dados existentes não permitam uma forte caracterização epidemiológica dos tipos de HPV na população feminina Portuguesa. (23)

Existem poucos estudos no que diz respeito à epidemiologia dos diferentes tipos de HPV nas mulheres portuguesas, pelo que se admite que os genótipos de HPV em Portugal tenham uma distribuição semelhante à de outros países da Europa, sendo os tipos 16 e 18 os mais prevalentes (responsáveis por cerca de 70 a 75% dos casos de CCU). (23)

A conjugação de vários trabalhos efetuados na população portuguesa permite dizer que o HPV 16 é o mais associado a cancro do CCU, com uma prevalência de 49,4%, seguindo-se o HPV 18, com 15%, e logo depois o 31, 33, 45 e 58. (29)

No entanto, um estudo populacional realizado na região Norte de Portugal, não vai de encontro a estes resultados, afirmando que os tipos de HPV mais frequentemente encontrados foram de alto risco, com o HPV 31 sendo o mais frequente (15,2%) seguido do HPV 16 (13,0%), HPV 53 e 61 (8,7%). (4) Apesar de ser um tipo muito frequente mundialmente e, o segundo tipo de HPVhr mais implicado na génese do CCU, o HPV 18 não foi o mais frequente neste estudo. (4) Contudo, as infeções por HPV 18 conduzem a uma rápida progressão para CCU, e portanto é mais provável que seja encontrado em lesões de alto risco do que em mulheres assintomáticas. (4, 7)

Apesar de o número de amostras ter sido limitado (n=435) e continuarem a ser necessários estudos epidemiológicos de larga escala, este estudo fornece a primeira visão sobre os tipos de HPV que mais comumente infetam mulheres portuguesas jovens. (4)

Portugal demonstra a maior incidência de CCU entre os países da UE (13,5 por 100 mil habitantes, contra 10 da Europa), registando 958 novos casos anualmente (378 dos quais resultam em morte). (29)

Estes dados reforçam a urgência de realizar estudos para determinação dos genótipos para caracterizar a sua distribuição mundial, para que as estratégias preventivas e terapêuticas possam ser adaptadas a cada população de acordo com a distribuição dos genótipos de HPV. (4)

É aceitável considerar que para alcançar a máxima eficácia em estratégias de prevenção é necessário maximizar o conhecimento de algumas populações sobre a sua

epidemiologia, costumes e preocupações, facto particularmente importante em populações onde não existam programas de rastreio e vacinação.(4)

O conhecimento exato do perfil de HPV das mulheres jovens pode ser importante para avaliar e dirigir as estratégias de vacinação em diferentes populações.(4)

Caracterização e imunobiologia do HPV

O papillomavírus foi reconhecido recentemente pelo Comité Internacional de Taxonomia de Vírus como membro da família Papillomaviridae.(30)

A Classificação anterior agrupava o papilomavírus e o poliomavírus na mesma família, a família Papovaviridae, com base em semelhanças diversas, incluindo capsídes virais semelhantes, falta de envelope, e seu genoma de DNA circular de dupla hélice.(30)

Não obstante, as diferenças no tamanho do genoma e estratégias de transcrição, assim como proteínas não-homólogas justificaram a separação do poliomavírus e papilomavírus em duas famílias diferentes.(30)

Dentro da família Papillomaviridae existem 3 géneros, que são responsáveis por doenças importantes em seres humanos: alfa-papilomavírus (inclui todos os tipos de papilomavírus genital), beta-papilomavírus (papilomavírus responsável por epidermodisplasia verruciforme), e papilomavírus gama (vírus responsável pela maioria das lesões cutâneas).(30) Existem mais de 100 genótipos diferentes do papilomavírus.(14, 17, 18, 30, 31)

Uma diferença superior a 10% na sequência de DNA (na região L1 do genoma) em relação a estirpes previamente estabelecidas é suficiente para definir um novo HPV tipo viral,(30, 32) sendo os genótipos de HPV numerados pela sequência da sua descoberta.(30)

A relação entre os genótipos de HPV pode ser expressa na forma de uma árvore filogenética baseada na sequência de DNA e na homologia das proteínas, que servem como ferramentas de unificação na compreensão da classificação e comportamento do HPV.(5)

Os diversos genótipos que existem dentro da família do HPV diferem no seu tropismo e potencial oncogénico.(14, 17) Alguns tipos de HPV causam infeções cutâneas, e cerca de 40 tipos causam infeções na mucosa.(30-32)

Os tipos cutaneotrópicos (HPV's 1, 4, 5, 8, 41, 48, 60, 63, e 65) são isolados frequentemente em verrugas cutâneas e plantares, lesões cutâneas em pacientes imunodeprimidos após um transplante e em alguns tumores epiteliais.(17) (Tabela 3)

Os mucosotrópicos (HPV's 6, 11, 13, 44, 55, 16, 31, 33, 35, 52, 58, 67, 18, 39, 45, 59, 68, 70, 26, 51, 69, 30, 53, 56, 66, 32, 42, 34, 64, 73, 54) são identificados em lesões benignas e malignas do trato ano-genital em ambos os sexos, sendo por vezes isolados em lesões da cavidade oral, orofaringe, laringe e esófago.(17) (Tabela 3)

Por fim, outro grupo de HPV é isolado indistintamente em tecidos e lesões cutâneas e mucosas (HPV's 2, 3, 7, 10, 27, 28, 29, 40, 43, 57, 61, 72) e a sua associação com lesões malignas está menos estabelecida.(17)

Assim, os genótipos de HPV estão associados a diferentes tipos de lesões. (Tabela 3)

Tabela 3: Genótipos de HPV e suas lesões associadas.(33)

HPV serotype	Associated lesion
1	Plantar warts (verruca plantaris)
2	Common warts (verruca vulgaris)
3, 10, 28	Flat Warts (verruca plana)
7	Butcher's warts
6, 11 (rare types: 42, 44, 51, 53, 83)	Anogenital warts (condyloma acuminatum)
16, 18 (rare types: 11, 26, 30, 31, 33, 34, 35, 39, 40, 42, 43, 45, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 61, 62, 64, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 73, 74, 79, 81, 82, 83, 84)	Dysplasia of the cervical mucosa (rarely penile, anal, or oral mucosa) Can progress to cancer

Dos cerca de 40 tipos de HPV mucosotrópicos, que infetam principalmente o trato ano-genital, 15 são considerados HPV_{hr}, ou oncogénicos, e podem causar neoplasia ano-genital, enquanto que os restantes são HPV de baixo risco (HPV_{lr}) e estão na génese das verrugas ano-genitais.(30-32)

Os tipos de HPV_{hr} estão associados ao desenvolvimento de 99,7% das neoplasias ano-genitais em todo o mundo.(32) Estes têm a capacidade de se integrarem no genoma da célula hospedeira produzindo duas oncoproteínas, E6 e E7, que interferem no controlo normal do ciclo celular e levam à sua transformação maligna.(32)

O grupo dos HPV_{hr} é constituído pelos HPV 16 e 18, os mais frequentes (responsáveis por cerca de 70-75% dos CCU e por cerca de 50% das neoplasias intraepiteliais cervicais de grau 3), e pelos HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 e 82.(5, 32)

Munoz et al descobriram que o HPV-16 e 18 causam 70% de todos os CCU, adenocarcinomas in situ do colo do útero, neoplasias cervicais intraepiteliais (CIN)-III (displasia grave), bem como neoplasia intraepitelial vulvar (VIN) e vaginal (VaIN)-II e III (displasia moderada e grave).(31)

Os tipos de HPV que são encontrados em condições não-malignas foram designados como HPV_{lr}, sendo o 6 e o 11 os mais comuns neste grupo (responsáveis por cerca de 90% das verrugas ano-genitais), seguidos pelos tipos 40, 42, 43 e 44.(32) Apesar de estes tipos poderem causar células atípicas e neoplasia CIN-I (displasia leve), raramente há progressão para lesões de grau superior.(31)

Múltiplas infeções de HPV podem ser encontradas, coexistentes, dentro mesma lesão.(32)

A taxa de novas infeções com tipos de HPVhr é mais alta do que com tipos de HPVlr, como demonstrado num follow-up realizado durante 12 meses, em que 0.32% das mulheres foram infetadas com um tipo de HPVhr e apenas 0.18% com tipos não oncogénicos.(3)

Estrutura viral:

Os HPV's são vírus DNA de cadeia dupla e de pequena dimensão (aproximadamente 8000 pares de bases) que têm coabitado com a espécie humana há milénios, tendo sofrido relativamente poucas alterações na sua composição genética.(17)

A partícula viral consiste de uma cápside proteica icosaédrica, sem envelope, contendo o genoma viral de DNA circular, de cadeia dupla.(18, 32) Uma vez que não têm envelope, os HPV's são relativamente estáveis e permanecem infecciosos por meses num ambiente húmido. (30)

O HPV tem 8 genes, conhecidos como estruturas de leitura abertas (Open Reading frames- ORF's), que codificam as proteínas virais funcionais.(32)

O genoma pode ser dividido em 3 regiões: uma região inicial, uma região tardia e uma região de controlo de comprimento (RCC, não codificante) que regula a transcrição que ocorre nas regiões inicial e tardia, controlando assim a produção das proteínas e partículas virais.(18, 32)

A região inicial codifica as funções de regulação envolvidas na persistência do genoma, replicação do DNA e ativação do ciclo de vida lítico.(32) Esta região, contém 6 ORF's: E1, E2 e E4-E7 que codificam todas as proteínas virais, exceto as da cápside viral, que são codificadas na região tardia.(18) (Tabela 4)

Tabela 4: Funções das proteínas produzidas pelas ORF's da região inicial.(18)

Early region open reading frame	Protein function
E1	Two proteins required for extrachromosomal DNA replication and completion of viral life cycle Work with E2 products
E2	Two proteins required for extrachromosomal DNA replication Work with E1 products Full-length protein acts as a transcriptional activator and binds to DNA in the URR to increase transcription of the early region Smaller protein inhibits transcription of the early region
E4	Important for the maturation and replication of the virus Expressed in later stages of infection, when complete virions are being assembled
E5	Interacts with cell membrane receptors, such as EGF and PDGF Might stimulate cell proliferation in infected cells
E6	Crucial for viral replication, host cell immortalization and transformation Binds to p53 and stimulates p53 degradation through ubiquitin-dependent proteolytic pathway
E7	Crucial for viral replication, host cell immortalization and transformation Binds to Rb protein and dissociates E2F-Rb complex stimulating transcription of cellular genes

Abbreviations: URR, upper regulatory region; EGF, epidermal growth factor; PDGF, platelet derived growth factor; Rb, retinoblastoma.

O potencial oncogénico dos genótipos de HPVhr depende da expressão das proteínas precoces E6 e E7 após a integração do vírus no genoma do hospedeiro. (14, 30)

Estudos recentes demonstraram que devido à interrupção do controlo do ciclo celular que causam, através de múltiplos mecanismos, estas oncoproteínas têm um grande potencial de transformação oncogénica e imortalização, importantes na iniciação e progressão de tumores.(14, 18, 30)

A E2 é um repressor transcricional de E6 e E7. A perda desta ORF durante a integração viral nas neoplasias ano-genitais resulta numa expressão excessiva de E6 e E7, sendo quase invariavelmente interrompida durante a integração, removendo a inibição da expressão de E6 e E7.(32)

A presença constante das proteínas precoces E6 e E7 durante a infeção por HPVhr poderia produzir uma resposta imune terapêutica.(30)

Ciclo de vida do HPV:

A expressão contínua de genes virais nas células em maturação resulta em características citológicas que definem a lesão intraepitelial escamosa (SIL), incluindo proliferação celular anormal, alargamento do núcleo, figuras mitóticas anormais, e halos perinucleares.(14)

O HPV requer acesso direto às células basais através de uma ferida ou inflamação.(32) Após o seu acesso às células, este necessita que ocorra diferenciação celular para que o seu próprio processo de transcrição e replicação se dê.(14) Uma vez que o seu genoma não é capaz de codificar uma DNA polimerase, o ciclo de vida do HPV depende da manipulação do DNA do hospedeiro para a síntese do seu próprio DNA.(32)

O genoma viral replica-se então na camada basal do epitélio, em conjunto com o DNA celular do hospedeiro, com um baixo número de cópias.(32) À medida que a célula progride para a diferenciação terminal, ocorre uma indução da replicação do DNA viral em níveis elevados, com um aumento do genoma viral de 20-50 cópias, para cerca de 10 000 cópias por célula.(32)

Enquanto as células se maturam e se movem através do epitélio, as proteínas precoces, (early proteins) E6 e E7, são expressas.(14) Como resultado das alterações provocadas por estas na divisão celular, as células epiteliais infetadas proliferam mais do que as não infetadas e dão origem a displasia, verrugas, ou tumores.(6)

Segue-se uma ativação da expressão do gene viral tardio que contém 2 ORFs, que codificam as proteínas da cápside viral produzidas no final do ciclo de vida do vírus.(18, 30, 32) A proteína L1 tardia é a principal proteína da cápside estrutural e antigénica que constitui 80% da partícula viral, e a L2 é a menor proteína da cápside.(30)

Para além de serem responsáveis pela cápside externa, empacotam o genoma do DNA de HPV replicado em viriões infecciosos. As partículas virais são então libertadas à medida que as camadas superiores do epitélio descamam.(14, 30, 32) Todo o processo resulta na libertação de coilocitos (células epiteliais alteradas pelo HPV), para a superfície epitelial. O rompimento destes serve como vetor de transmissão do vírus, com cada coilocito contendo aproximadamente 50 a 100 viriões.(6)

Quando os viriões completos estão a ser montados, as ORF's de L1 e L2 são transcritas. Consequentemente, os anticorpos contra L1 e L2 poderiam possivelmente neutralizar o vírus e prevenir a infeção por HPV.(18, 30)

As proteínas L1 foram utilizadas como antígenos alvo para anticorpos específicos no desenvolvimento de vacinas.(18)

O HPV é único, por ser ao mesmo tempo não virémico e imuno-evasivo. Este vírus utiliza diversos mecanismos que impedem o reconhecimento pela resposta imunitária do hospedeiro. Assim, uma resposta imune natural ao vírus é geralmente incerta.(32, 34)

O HPV infeta os queratinócitos que não são boas células apresentadoras de antígenos.(32) Na maioria das pessoas, a infeção por HPV induz imunidade celular local.(35) Os títulos de anticorpos destas pessoas são baixos, uma vez que as proteínas capsulares são expressas apenas nas camadas superiores do epitélio infetado, com a consequente ausência de virémia.(32, 35) A ausência de citólise e inflamação limita o contato com as células apresentadoras de antígenos e macrófagos.(32, 35) Como consequência, a resposta dos anticorpos produzida pelos linfócitos B nos nódulos linfáticos e baço é muito limitada.(35) Para além disso, as proteínas do HPV têm ações imunossupressoras.(32)

Apesar desta produção limitada de anticorpos em resposta à infeção por HPV, os modelos animais indicam que os anticorpos induzidos por uma infeção natural podem proteger contra infeções posteriores por HPV (pelo menos, do mesmo genótipo). Foi com base neste pressuposto que se colocou a hipótese de que os anticorpos obtidos após a vacinação poderiam conferir imunidade a longo prazo. E é esta a base imunológica das vacinas profiláticas.(35)

Transmissão e fatores de risco:

A principal forma de transmissão do HPV é por contacto direto dos órgãos genitais durante a prática sexual com um parceiro infetado, ocorrendo porque o vírus alcança a camada basal de células epiteliais através de microabrasões e lacerações do epitélio escamoso ou mucoso que ocorrem durante a atividade sexual. A transmissão sexual é, portanto, o mecanismo dominante para a aquisição do HPV. (1, 3, 5, 6, 14, 15, 17, 19, 30)

O HPV pode ainda ser transmitido por relações anais que podem resultar em infeções virais e neoplasias do canal anal, ou possivelmente por sexo oral.(19) No entanto, apesar da transmissão oro-genital ser uma provável via de transmissão, a literatura existente não chega a um consenso se o HPV pode ou não ser transmitido por via oral. (3)

A penetração não é essencial para que haja transmissão, podendo esta até ocorrer através dos dedos e brinquedos sexuais e propagar-se, posteriormente, para outras áreas por autoinoculação. (1, 3, 5, 6, 14, 15)

Assim sendo, adolescentes que se abstenham de relações sexuais com penetração mas não de outros tipos de comportamento sexual, continuam em risco de contrair HPV. Contudo,

as relações sexuais com penetração estão muito mais frequentemente associadas à aquisição da infeção.(30)

Apesar dos preservativos serem uma barreira impermeável a partículas do mesmo tamanho do HPV, estes não oferecem proteção em zonas não fisicamente cobertas,(3) podendo os adolescentes continuar a ser infetados em zonas do epitélio desprotegidas.(1, 30)

Um estudo realizado em 2004 pelo Centro de Controlo e Prevenção de Doenças na América afirma que o uso de preservativo está associado a taxas mais baixas de doenças relacionadas com o HPV, incluindo CCU, no entanto, a eficácia do preservativo na prevenção da infeção por HPV continua desconhecida.(30)

Outro estudo sugeriu que, uma vez que o HPV não é transmitido pelo sémen ou fluidos corporais, o preservativo não protege contra a infeção por HPV.(30)

Apesar de não prevenir completamente a infeção primária, o seu uso é aconselhável pois as evidências disponíveis sugerem que este protege contra algumas sequelas clínicas da infeção por HPV e ajuda na clearance da infeção e dos seus sintomas clínicos.(1, 3, 10, 15)

A transmissão do HPV por objetos inanimados, como superfícies ou roupa, foi hipotetizada mas não provada de forma conclusiva e, portanto, não devidamente documentada.(3) No entanto, alguns autores referem que o HPV pode ser transmitido não-sexualmente, possivelmente devido ao contacto com secreções urogenitais infetadas através da partilha de toalhas ou da água do banho, embora isto aconteça muito raramente.(30)

Tanto a mulher como o homem estão envolvidos na cadeia de infeção e ambos podem ser portadores assintomáticos do HPV.(17) Assim, os fatores de risco estão altamente associados ao comportamento sexual, número de parceiros sexuais, introdução de novos parceiros, comportamentos de risco do parceiro, e idade média da primeira relação sexual.(8, 10, 13, 17, 19, 20, 30, 31)

Como referido anteriormente, o risco de deteção de HPV está associado ao número de parceiros sexuais, (1, 8, 31) sendo que ter múltiplos parceiros, ou ter um parceiro que tenha tido múltiplas parceiras são fatores de risco significativos.(31) Ainda assim, o HPV é comum em pessoas que tiveram poucos parceiros sexuais.(1, 16, 30).

Estudos longitudinais realizados em populações de adolescentes e jovens adultas mostraram que ter um novo parceiro sexual resulta num risco 10 vezes maior de adquirir HPV, (1) sendo que as taxas de infeção por HPV em mulheres com 10 ou mais parceiros sexuais (quase 70%) aumentam muito comparativamente a mulheres que tiveram apenas 1 parceiro sexual na vida.(30)

Num estudo realizado em 205 mulheres, todas as mulheres virgens tinham DNA de HPV negativo, enquanto 35% das mulheres com 2 ou mais parceiros apresentavam DNA de HPV positivo e 23% destas eram seropositivas para o tipo de HPV 16.(3)

As relações sexuais em idades precoces são também um fator de risco significativa para a aquisição de HPV porque a maioria das pessoas que iniciam a vida sexual em idades jovens vão, provavelmente, ter vários parceiros sexuais durante a sua adolescência e na idade jovem adulta.(31)

Num estudo populacional realizado na região Norte de Portugal verificou-se uma frequência mais elevada de infeção entre as mulheres que tiveram 2-5 parceiros sexuais (29,8%) e também entre as mulheres que tinham iniciado a vida sexual há mais de 2 anos (24,0%).(4)

Um achado consistente na maioria dos países desenvolvidos é ainda a relação entre a prevalência de HPV e a idade.(10, 13, 20, 30) Apesar de jovens com idades entre os 15 e os 24 anos representarem apenas 25% da população sexualmente ativa, quase 50% de todos os casos de STI relatados ocorrem nesta faixa etária.(1)

A taxa de aquisição de HPV e prevalência desta infeção são extremamente altas comparativamente a outras STI em adolescentes sexualmente ativas, com mais de 64% das jovens mulheres a testar positivo para DNA de HPV.(3)

A maioria dos estudos demonstra que numa idade jovem, o risco de contrair HPV é maior.(10, 13, 20, 30) A transmissão da infeção por HPV durante os primeiros anos de atividade sexual contribui para as maiores taxas nas mulheres de idade jovem, no entanto, na maioria dos casos, a infeção regride ao longo do tempo.(30) (Figura 1)

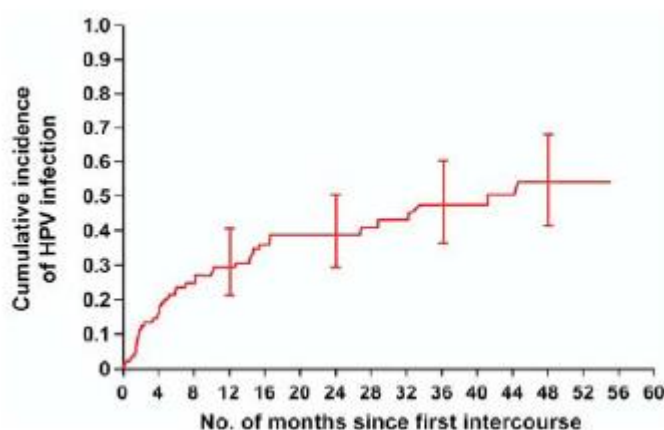


Figura 1: Incidência cumulativa da infeção por HPV relacionada com o número de meses decorridos após a primeira relação sexual.(1)

A infeção por HPV é mais prevalente em mulheres jovens e adolescentes, provavelmente como um resultado do aumento da transmissão durante os primeiros anos de vida sexual ativa, mas também por estas serem mais suscetíveis à infeção por diferenças biológicas e fisiológicas no epitélio cervical.(3, 4)

Numa adulta, o tipo predominante de células é escamoso, enquanto nas adolescentes o tipo celular predominante é colunar e metaplásico. A zona de transição do epitélio cervical sofre um processo de metaplasia escamosa durante a puberdade expondo as células basais que normalmente se encontram protegidas à infeção por HPV. (3, 4)

Existem outros fatores de risco para a infeção por HPV que incluem a competência do sistema imunitário, o não uso de preservativo, os parceiros não circuncidados, e o grupo

étnico. (20, 30) As violações, ou sexo não consentido, tornaram-se também um importante e provável fator de risco.(31)

Apesar da infecção por HPV estar muito relacionada com a atividade sexual, a clearance do vírus e a regressão ou progressão da doença, são primariamente determinadas pela resposta do sistema imunitário do hospedeiro.(1)

Verifica-se portanto, um aumento na taxa de incidência de infecção em pessoas imunodeprimidas, por transplante de órgãos, pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) ou com doenças renais. (3, 30)

Da mesma forma, adolescentes com imunidade celular comprometida têm taxas de doença por HPV mais elevadas e demoram mais tempo a eliminar a infecção pelo HPV.(1)

O não uso de preservativo está associado a maiores taxas de verrugas genitais e CCU. Vários estudos determinaram que o uso de preservativo reduz o risco de desenvolver herpes genital e clamídia que indiretamente podem contribuir para a infecção por HPV e desenvolvimento de CCU.(3)

Relativamente ao desenvolvimento de lesões pré-malignas e de CCU, o fator de risco mais importante é a infecção persistente por HPVhr.(1, 4, 30) É importante referir que as infecções por HPV são frequentes, mas apenas uma pequena percentagem se tornam persistentes.(30)

Para além da infecção por HPV, uma condição necessária mas não suficiente para o desenvolvimento da doença, outros fatores têm sido associados ao CCU. No entanto, estes devem ser considerados cofatores pois na ausência do HPV os seus efeitos carcinogénicos não são observáveis.(2) Estes podem ser divididos em 3 grupos: fatores virais, fatores relacionados com o hospedeiro e fatores ambientais.(7)

Os fatores virais estão relacionados com o tipo de HPV implicado na infecção, a sua carga viral e integração viral.(7)

Dentro dos fatores relacionados com o hospedeiro encontram-se: a suscetibilidade genética, as hormonas endógenas, e a resposta imunitária.(7)

A suscetibilidade genética à infecção por HPV parece ser importante, verificando-se que as mulheres que têm uma história familiar de CCU estão 2 vezes mais suscetíveis a desenvolver esta patologia do que as mulheres que não têm história familiar de CCU.(30)

Quanto às hormonas endógenas a estimulação estrogénica durante a puberdade, gravidez e uso do contraceptivo oral combinado resulta na protusão da junção escamo-colunar do colo do útero para lá da ectocérvice (um estado descrito como um "ectropion") e apresenta uma maior área de superfície disponível para infecção.(32)

Pessoas imunodeprimidas estão em maior risco de desenvolver infecções por HPV (inclusive infecção persistente), e lesões pré-cancerígenas.(1)

Dos fatores ambientais destacam-se a alta paridade (7 ou mais gestações), os fatores nutricionais (deficiências nutricionais principalmente relacionadas com agentes antioxidantes), o consumo de álcool e tabaco, a toma prolongada de contraceptivos orais (5 ou

mais anos), doenças sexualmente transmissíveis e ter parceiros sexuais que não tenham sido submetidos a circuncisão.(1-3, 7, 8, 10, 13, 15, 16).

Paridade:

Atualmente, alguns estudos confirmam a associação linear entre a alta paridade e o risco de CCU.(16, 19) Alguns autores avaliaram estudos de caso em 4 continentes e constataram que existe uma associação direta entre o número de gestações a termo e o risco de CCU. Contudo, num estudo inglês, encontrou-se uma baixa associação, que poderá ser explicada pela baixa paridade da população estudada.(19)

O estado hormonal, traumatismos na mucosa e mecanismos imunológicos, são hipóteses plausíveis para explicar associação entre paridade e CCU. A sororeatividade ao HPV é mais alta na mulher não-grávida, sugerindo uma redução da resposta imune-humoral contra o HPV durante a gestação. Assim, o declínio da paridade poderá explicar a redução de CCU em alguns países.(19)

Fatores Nutricionais:

Parece existir uma correlação entre os fatores nutricionais e os fatores carcinogénicos, apesar de alguns autores não estarem em consenso.

A ingestão de folato, carotenos, e vitaminas A, C e E tem sido investigada como sendo modificadora do risco de CCU.(7, 16)

Um dos estudos mais recentes demonstrou que uma alta ingestão de alimentos ricos em vitamina A, está associada a uma redução do risco de doenças *in situ*, e também à redução de doença invasiva, embora com uma associação mais fraca. O mesmo estudo não encontrou uma associação entre alimentos ricos em ácido fólico, betacarotenos e vitaminas C e E e o risco de doenças *in situ* ou invasivas.(7)

Outros estudos sugerem que a vitamina B12, tiamina e riboflavina podem prevenir a persistência do HPV, provavelmente devido ao seu efeito no DNA. Os carotenos e o ácido ascórbico são potenciais antioxidantes que podem extinguir os radicais intracelulares, prevenindo assim danos no DNA.(7)

Assim sendo, é muito provável que a dieta influencie diferenças nas taxas de CCU nos diferentes países.(16)

Apesar dos estudos, o facto do processo de carcinogénese envolver múltiplos fatores, torna difícil isolar-se um único nutriente como fator causal.(19)

Consumo de álcool e tabaco:

O álcool e o tabaco foram também identificados como um dos fatores de risco,(31) sendo que o uso do tabaco é um fator de risco bem conhecido.

A ação carcinogénica do fumo dos cigarros na cérvix foi confirmada com base em metabolitos de nicotina encontrados no muco cervical das mulheres fumadoras.(16, 19)

Estudos recentes reforçam a evidência de que o tabagismo tem um efeito carcinogénico em mulheres infetadas por HPV, e revelam que o simples facto de se ter fumado em qualquer momento da vida aumenta 2 vezes o risco de CCU (com uma grande relação dose-resposta), contudo, os mecanismos pelos quais o tabaco pode provocar o CCU (efeito direto dos metabólitos do tabaco, efeito indireto relacionado com a imunossupressão induzida pelo tabaco ou redução dos antioxidantes na dieta) permanecem por esclarecer e são, portanto, necessários mais estudos.(2, 19)

Um estudo recente, demonstrou ainda uma associação entre fumadores ativos e passivos com o desenvolvimento de CCU, mostrando evidências de que mesmo os fumadores passivos têm um risco aumentado de desenvolver CCU.(3, 19)

Contraceção oral:

Alguns estudos encontraram também uma associação entre o uso de contraceptivos orais e o desenvolvimento de CCU, porém, existem controvérsias de autor para autor. A dificuldade em avaliar adequadamente o efeito do uso de contraceptivos orais decorre do facto de que esta variável está altamente associada a outros fatores de risco.(16)

A contraceção hormonal usada durante menos de 5 anos parece não aumentar o risco de CCU, no entanto, as mulheres que referem uso de contraceptivos orais entre 5 a 9 anos têm 2,8 vezes mais risco de desenvolver esta patologia em relação às que nunca os utilizaram. Esse risco aumenta ainda mais quando a exposição aos contraceptivos orais é superior a um período a 10 anos, passando o risco a ser 4 vezes maior.(19) Esta associação é, de algum modo, mais forte para adenocarcinomas do que para carcinomas de células escamosas.(16)

Este aumento do risco poderá também estar relacionado com o facto de estas mulheres serem mais sexualmente ativas do que as que não usam contraceptivos orais.(3, 31)

Num estudo, tentou-se apurar a relação entre o uso de contraceptivos orais e os estados pré-cancerígenos encontrados ao longo deste, tendo-se chegado à conclusão que o aumento de incidência que se verifica nas mulheres que tomam contraceptivos orais, pode dever-se ao facto de que estas fazem mais frequentemente exames ginecológicos, e são, portanto, diagnosticadas mais precocemente do que aquelas que não usam contraceptivos orais.(16)

Outras IST's:

Permanece ainda pouco conhecido o papel das IST's e seus efeitos biológicos no desenvolvimento de lesões precursoras e o CCU.

Contudo, a infeção por Clamídia trachomatis, Herpes Simplex Vírus (HSV) tipo2 e HIV, parecem aumentar o risco de CCU.

As células infetadas pela *C. trachomatis* segregam maior quantidade de citocinas, resultando num estado inflamatório mais acentuado. Portanto, o mecanismo mais provável é a indução da inflamação do cérvix uterino, levando ao seu dano por metabólitos oxidativos.(19)

O HSV duplica o risco de CCU, uma vez que este causa inflamação e quebra a barreira epitelial, permitindo que o HPV tenha acesso direto às células do epitélio basal.(1-3, 8, 10, 13, 15, 16).

Está comprovado que pessoas infetadas pelo HIV possuem um maior risco de infeção por HPV associado a cancro ano-genitais, quando comparados a indivíduos seronegativos para o HIV. Num estudo, 7% das 400 mulheres infetadas por HIV apresentaram uma neoplasia intraepitelial de alto grau, comparado a apenas 1% das 307 mulheres sem infeção pelo HIV.

Noutro estudo, foram detetadas lesões precursoras em 42% das citologias realizadas em mulheres infetadas pelo HIV e em 8% das não infetadas, sendo que metade dos casos de CIN no grupo positivo foi de alto grau.(19)

Parceiros sexuais não submetidos a circuncisão:

O homem é o principal portador do HPV. Este vírus armazena-se entre a glândula e o prepúcio, assim, a circuncisão faz com que os depósitos de HPV não existam diminuindo as probabilidades de infeção.

A infeção persistente por HPV em homens aumenta o risco de desenvolvimento de cancro do pénis.

Alguns estudos de correlação mostram que as esposas de pacientes com cancro peniano têm um risco acrescido de mais tarde desenvolver CCU, sendo que a mortalidade e incidência de CCU e do cancro peniano estão fortemente associados.(16)

HPV E DOENÇAS ASSOCIADAS

As infeções pelo HPV estão entre as doenças sexualmente transmissíveis mais importantes devido à sua associação etiológica com os cancros ano-genitais.(15) Devido à sua alta prevalência na população sexualmente ativa, qualquer contacto que resulte em microabrasões pode permitir a transmissão do vírus.(31)

Estão classificados dois grandes grupos de HPV. Os tipos de baixo e alto risco.(15)

A infeção cervical com tipos de HPV de baixo risco pode manifestar-se como lesões não-invasivas, verrugas genitais, papilomatose respiratória recorrente, lesões de baixo grau, também conhecidas como CIN de grau I, e, ocasionalmente, às de alto grau CIN II, mas raramente a CIN III. No entanto, a maioria dos CIN de qualquer grau deve-se aos tipos de HPV de alto risco.(3, 15)

Os tipos de alto risco estão associados às lesões epiteliais de alto grau e cancro.(15)

A duração da infeção por HPV antes do desenvolvimento de lesões pré-cancerosas pode ser apenas de um mês, mas algumas mulheres podem até nunca desenvolver lesões, demorando vários anos a eliminar o vírus. Independentemente do tempo de persistência do vírus, a partir do momento em que a infeção é eliminada, a mulher deixa de ter risco de desenvolver CCU.(14)

Não existe portanto uma definição precisa de persistência, mas esta está relacionada com a deteção repetida do mesmo tipo de HPV ao longo do tempo.(14)

A infecção transitória é o resultado mais provável de infecção pelo HPV, sendo que apenas 9% das mulheres ainda estão infetadas após 2 anos. Isto é particularmente verdadeiro para mulheres jovens e infecção com tipos de HPV1r.(32)

Em geral é necessário mais tempo para que ocorra a clearance de infecções por HPV1r (aproximadamente 12 meses) do que com os tipos de HPV1r (6 meses). A infecção persistente com tipos específicos de HPV precede o desenvolvimento de anormalidades citológicas.(32) No caso de a infecção persistir (o DNA do HPV incorpora-se no genoma da célula hospedeira), esta pode progredir ao longo do tempo para uma displasia cervical (pré-cancro) ou para cancro invasivo, aumentando o risco de neoplasias genitais, incluindo cervical, vulvar, vaginal e peniana, traduzindo-se no pior cenário da infecção por HPV.(1, 6, 31, 33) (Figura 2)

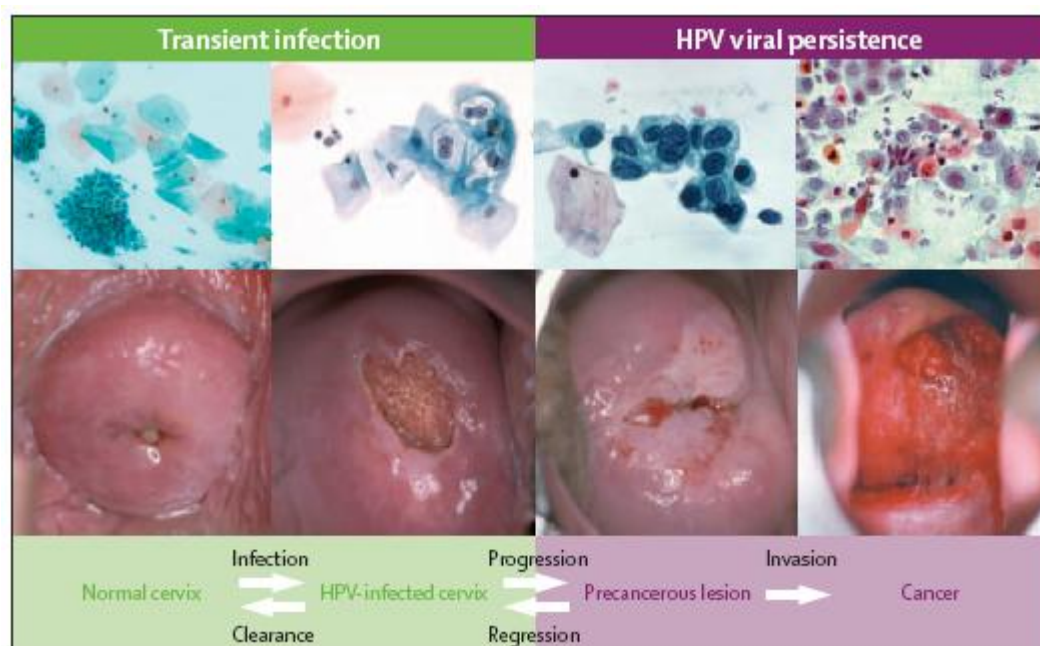


Figura 2: As principais etapas no desenvolvimento do CCU.(5) As imagens superiores são referentes à citologia, as do meio são imagens da colposcopia e a linha do fundo esquematiza as principais etapas no desenvolvimento do CCU.(5)

Os períodos de incubação para o desenvolvimento de sintomas clínicos após a infecção pelo HPV são altamente variáveis. As verrugas genitais podem aparecer dentro de alguns meses (aproximadamente 2-3 meses) de infecção, enquanto o desenvolvimento do CCU leva até décadas.(1, 20)

O tempo necessário para o desenvolvimento de anormalidades citológicas de alto grau no seguimento da infecção por HPV é muito variável: numa coorte de adolescentes o período de maior risco foi de 6 meses, e numa coorte com uma idade média de 35 anos, este variou entre os 7 e os 12 anos.(32)

Antes de se desenvolver doença invasiva pode ocorrer a regressão espontânea de neoplasia intraepitelial. Isto ocorre mais comumente em menor grau da doença. A regressão

espontânea doença cervical de baixo grau de parece ser comum, com taxas de 55% relatadas.(32)

Como a doença de alto grau é geralmente tratada, a precisão taxa de regressão espontânea não é conhecida, apesar de já ter sido relatada em alguns casos. Pelos mesmos motivos, a taxa exata de progressão para doença invasiva é também desconhecida, embora se pense ser da ordem dos 30% ao longo de 20 anos, ou 1-2% por ano.(32)

Verrugas Genitais

Uma manifestação comum da infeção por tipos de HPVlr é a *condylomata acuminata* ou verrugas genitais.(1, 3, 15)

Mais de 90% das verrugas genitais são causadas por infeções por HPVlr do tipo 6 e 11.(1, 3, 15, 19, 20) Um estudo realizado em verrugas genitais testadas para o DNA de HPV detetou o HPV do tipo 6 em mais de 90% dos casos, o HPV 11 em 32%, e ambos os tipos em 97%.(3)

No entanto, nem todas as pessoas infetadas com HPV desenvolvem verrugas genitais. Um fator de risco importante para o desenvolvimento de verrugas ano-genitais é a imunossupressão (infeção por HIV, a receção de um transplante de órgãos ou doença renal).(20)

As verrugas genitais são uma estrutura polipoide semelhante à couve-flor e que se manifestam nas áreas genitais internas e externas, inclusive no pénis, vulva, vagina, colo do útero, períneo e áreas perianal e intra-anal.(1, 3, 15) Estas estruturas geram vírus infecciosos mas têm um risco baixo a negligenciável de progressão maligna.(3)

As verrugas, por vezes, podem ser indistinguíveis de displasias e podem exigir uma biópsia para confirmar o diagnóstico histológico onde se distinguem pela ausência de atipia nuclear nas camadas basais do epitélio.(3, 15) No entanto, deve suspeitar-se de malignidade se a lesão parece atípica ou pigmentada, se o paciente for imunodeprimido, ou se as verrugas são refratárias ao tratamento.(15)

Embora as verrugas genitais sejam clinicamente benignas, estas representam um significativo impacto económico e fonte de morbilidade.(1, 3) Cerca de 30% das verrugas genitais regridem espontaneamente,(23) mas os tratamentos, com o objetivo eliminar a verruga, através de excisão, a dessecação ou modulação imunológica, quando necessários, são geralmente dolorosos e muitas vezes têm que ser repetidos.(1, 3)

O tratamento das verrugas genitais envolve, geralmente, uma de 3 modalidades: a destruição física ou química, a excisão cirúrgica, e a aplicação tópica de fármacos imuno-moduladores.(15) Uma vez que a maioria das verrugas regride espontaneamente, o tratamento é feito principalmente por razões cosméticas ou psicológicas.(1, 15, 20) Ainda assim, as taxas de recorrência das verrugas genitais, com ou sem tratamento, são elevadas (entre 30 a 70%).(1, 15, 20) Não está comprovado que o tratamento reduza a incidência da transmissão do HPV ou das taxas subsequentes de transformações euplásticas.(15)

A escolha do tratamento depende de vários fatores. As lesões associadas a sintomas obstrutivos devem ser encaminhadas para a remoção por excisão ou a laser. As lesões na vagina, do canal anal, da uretra/periuretral e no colo do útero podem também exigir uma abordagem mais especializada.(15) O tratamento de verrugas ano-genitais pode ainda ser determinado pelo tamanho da verruga, localização, número, preferência do paciente, custo do tratamento, conveniência e efeitos secundários.(1, 20)

Os tratamentos exigem várias visitas, e, dependendo do tipo de tratamento, podem tornar-se economicamente onerosos.(1, 3) As terapias aplicadas pelo próprio paciente são menos dispendiosas, no entanto, o tratamento pode levar até 3 meses e os adolescentes mais jovens geralmente preferem terapias aplicadas por profissionais.(1)

Papilomatose Respiratória Recorrente

Muito raramente, a infeção pelo HPV com tipos de HPV1r, principalmente os tipos 6 e 11, provoca verrugas do trato respiratório ou papilomatose respiratória recorrente. A papilomatose respiratória recorrente é uma situação não fatal, mas de grande morbilidade, que se transmite aquando da passagem do recém-nascido pelo canal de parto.(20, 23)

Foram descritas uma forma juvenil e uma adulta, no entanto, existem mais dados disponíveis sobre a forma juvenil, também conhecida como papilomatose respiratória recorrente de início juvenil.(20)

Apesar da infeção do canal vaginal ser frequente, esta patologia é uma situação muito rara.(23) As estimativas da taxa de incidência da papilomatose respiratória recorrente de início juvenil são relativamente imprecisas, mas de acordo com um estudo realizado em duas cidades dos Estados Unidos, a incidência varia entre 0,12 a 2,1 casos por 100.000 crianças.(20)

Esta infeção fica latente por um período variável, podendo manifestar-se ainda na infância ou na adolescência através de crises dispneicas recorrentes que resultam da formação de condilomas no trato respiratório superior, principalmente na laringe, exigindo múltiplas intervenções cirúrgicas por laringoscopia e broncoscopia.(23) Esta doença pode ser debilitante para a criança e pode resultar em tratamentos recorrentes, envolvendo uma média de 13 cirurgias para remover as verrugas.(20) A prevalência e a incidência da forma adulta de papilomatose respiratória recorrente é pouco conhecida, mas mais rara.(20, 23)

Displasia Cervical e CCU

O cancro cervical é o 2º cancro mais comum nas mulheres em todo o mundo, com mais de 500 mil novos casos diagnosticados a cada ano.(1) O tipo mais comum de CCU em todo o mundo é o carcinoma espinocelular, seguido pelo adenocarcinoma.(20) Contudo, o cancro cervical é um achado incomum entre as mulheres com menos de 24 anos e raro entre as menores de 19 anos.(15)

A Agência Internacional de Investigação do Cancro da Organização Mundial de Saúde (OMS) classificou a infeção por HPV como carcinogénica para humanos (HPV tipos 16 e 18),

"provavelmente" carcinogénica (HPV tipos 31 e 33) e "possivelmente" carcinogénica (outros tipos de HPV, exceto 6 e 11).(16)

Uma vez que o HPV tem sido identificado em mais de 99% de todos os casos de CCU, a infeção persistente com os tipos de HPVhr é considerada um passo obrigatório e um fator causal no desenvolvimento desta patologia.(1, 16, 20) Os riscos para a associação entre a infeção pelo HPV e neoplasia cervical são de alta magnitude, sendo maiores do que para a associação entre tabagismo e cancro de pulmão e apenas comparável à da associação entre a hepatite crónica B e cancro do fígado.(16)

A maioria dos cancros cervicais é causada por um único tipo de HPV, sendo o 16 o tipo mais prevalente. As displasias de baixo e alto grau são mais frequentemente causadas por múltiplos tipos de HPV. Juntos, o HPV 16 e 18 estão envolvidos em 70.6% de todos os cancros cervicais. (31) No entanto, os tipos de HPV que contribuem para o desenvolvimento de cancro variam em diferentes regiões do mundo.(20)

Num estudo realizado em Portugal, em 608 pacientes, para caracterizar os genótipos de HPV presentes nas SIL's e no CCU, foram detetados frequentemente HPV 6/11 e HPV 16 em lesões de baixo grau (HPV 6/11, 18,9%; HPV 16, 44,2%).(36)

Nas lesões de alto grau, o HPV 16 foi encontrado em 74,2% destas lesões, e 80% dos casos de CCU. O HPV 18 foi encontrado em 3,1%, 0,8% e em 15% nas lesões de baixo grau, de alto grau e de CCU respetivamente.(36)

A prevalência global de múltiplas infeções com HPVhr foi de 7,2% e outros tipos de HPV foram detetados em 7,0% de todos os casos. Os resultados deste estudo demonstram ainda uma alta prevalência de HPV 16 em SIL's e CCU em mulheres portuguesas.(36)

As etapas que ocorrem depois da infeção inicial pelo HPV, levando ao desenvolvimento de cancro, incluem: superar a resistência do hospedeiro imune, uma possível integração do DNA do HPV no genoma do hospedeiro, e a acumulação de mutações adicionais no interior da célula hospedeira infetada.(10, 31)

As proteínas virais expressas durante a infeção ativa induzem alterações patológicas, incluindo: a proliferação das células basais, o aumento nuclear, a coilocitose, e o desenvolvimento de figuras mitóticas anormais. Cada uma destas mudanças define as SIL's.(1)

O desenvolvimento de ambas as lesões intraepiteliais escamosas de baixo grau (LSIL), de alto grau (HSIL), ou células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASCUS), são consequências patológicas da infeção por HPV que podem ser observadas nos resultados anormais do teste Papanicolau.(1, 15)

Alguns estudos referem que os resultados anormais de citologia correspondem entre 4 a 13% de ASCUS, entre 3 a 9% para LSIL, e até 3% para HSIL.(15) Sabe-se que, tal como acontece noutras infeções agudas por HPV, a maioria das LSIL's e algumas HSIL's regredem espontaneamente. As LSIL's irão regredir em 92 a 94% dos adolescentes e mulheres jovens e uma alta percentagem de HSIL's irá também regredir em mulheres jovens, mas as taxas reais são desconhecidas.(1)

A sigla CIN refere-se ao estado pré-invasivo de displasia cervical e corresponde a um diagnóstico patológico usado para descrever a quantidade do epitélio envolvido por alterações displásicas, estando correlacionada com alterações citológicas observadas nos testes cervicais (Papanicolau). (15) Pensa-se que o cancro do colo do útero começa com CIN-I, correspondente a uma citologia LSIL, com progressão subsequente para neoplasia mais grave (CIN-II ou III, correspondentes a citologias HSIL) e eventualmente para cancro in situ. As taxas de progressão de CIN-I para CIN-III são cerca de 1% por ano, enquanto que o risco de progressão do CIN-II para CIN-III foi de 16% em dois anos e de 25% em cinco anos.(15)

Todo processo de desenvolvimento de cancro leva anos, se não décadas, para ocorrer após a infeção inicial pelo HPV.(10, 31) A maioria dos estudos sugere que para que se desenvolva uma atipia é necessário que o vírus persista entre 12 a 24 meses. Depois de ocorrer esta mudança celular poderão ser necessários entre 3 a 5 anos para que se desenvolva uma CIN-I, entre 5 a 8 anos para o desenvolvimento de CIN-II/III, e mais de 20 anos para que se desenvolva um cancro invasivo.

Em algumas situações pode existir uma rápida progressão da infeção para uma displasia de alto grau.(31)

Foram realizados estudos sobre o desenvolvimento de CIN-II/III em mulheres seguidas após ocorrer a infeção inicial pelo HPV. Cerca de 27% das mulheres com uma infeção inicial provocada pelos tipos de HPV 16 ou 18 progrediram para CIN II/III em 36 meses. Outro estudo demonstrou que aproximadamente 20% das mulheres com 30 anos ou mais de idade que foram inicialmente infetadas com HPV 16 desenvolveram CIN-III ou cancro em 120 meses. As mulheres que tiveram uma infeção inicial provocada pelo HPV 18 tinham um risco de cerca de 15% para desenvolver CIN-III ou cancro cervical em 120 meses.(10)

A regressão de lesões cervicais ocorre frequentemente, especialmente para lesões de baixo grau. (1, 15) A regressão para citologias com resultados normais foi observada entre 61% em 12 meses e 91% em 36 meses para as mulheres adolescentes com CIN-I. As taxas de regressão espontânea para resultados normais em mulheres com ASCUS, LSIL e HSIL são de 68%, 47% e 35%, respetivamente, após 2 anos de follow-up.(15)

Por este motivo, as guidelines de tratamento mais atualizadas recomendam que seja realizada a observação de LSIL através da citologia repetida ou o teste de DNA para o HPV, em vez de uma colposcopia imediata.(1) Assim, o tratamento das alterações cervicais depende de vários fatores incluindo a extensão da lesão, a persistência da lesão (se persistir por mais de 2 anos), e questões relacionadas com o paciente.(15)

As lesões de alto grau (por exemplo, HSIL ou CIN-III) são rotineiramente tratadas. A maioria das lesões é tratada com procedimentos ablativos superficiais, como a crioterapia ou com excisão (procedimentos de excisão com alça), sendo que as indicações para terapia por excisão são: a suspeita de microinvasão, uma colposcopia insatisfatória, o envolvimento do canal endocervical, a recorrência após um procedimento ablativo, e a falta de correlação entre o teste de Papanicolau e colposcopia / biópsia.(15)

Nos adolescentes com a confirmação por biópsia de CIN-II, é aceitável a observação através da colposcopia e citologia em intervalos de 4/6 meses a 1 ano, no entanto, o tratamento é indicado para aqueles com tenham a confirmação de CIN-III.(15)

Os tratamentos para doenças associadas ao HPV são caros e demorados e afetam significativamente a qualidade de vida. Além disso, a duração do tratamento para LSIL e HSIL é longo, com uma média de 7,2 consultas médicas durante um período de 20 meses.(1)

Apesar de tudo, o CCU é ainda muito comum em todo o mundo, sendo, como já foi referido, o 2º cancro mais comum entre as mulheres nos países em desenvolvimento. Na maior parte dos países em desenvolvimento, não há programas de rastreio do CCU que possam detetar e tratar os precursores desta patologia e cancros num estágio inicial.(20) Por exemplo, nos EUA, houve uma redução significativa nos casos de CCU desde os anos 1950, quando os programas de rastreio do CCU se tornaram padrão.(20)

O facto de a infeção por HPV ser uma causa necessária da neoplasia cervical, faz com que haja implicações óbvias na prevenção primária e secundária.(16)

Outros cancros associados a infeções ano-genitais por HPV

O vírus do HPV está associado a outras neoplasias de células escamosas intraepiteliais, carcinoma *in situ* e cancro ano-genital (peniano, vaginal, vulvar e anal).(15, 20) Estudos demonstraram que 46 a 94% dos cancros anais tenham o DNA de HPV positivo.(15)

O cancro do pénis, cancro do escroto, doença de Bowen (carcinoma *in situ* do pénis), eritroplasia de Queyrat (doença de Bowen da glândula do pénis) e papulose bowenoide são patologias extremamente raras entre adolescentes e adultos jovens. Apesar disso, a infeção pelo HPV pode desencadear alterações displásicas associadas ao desenvolvimento posterior de cancro.(20)

Os fatores de risco para o desenvolvimento do cancro anal incluem: múltiplos parceiros sexuais, relações sexuais anais recetivas, a presença de infeção por HIV,(15) sendo que, a incidência de cancro anal entre homens que fazem sexo com homens, em particular, naqueles que estão infetados com HIV, é maior do que na população em geral. Estudos sugerem que homens que fazem sexo com homens têm um risco 17 vezes maior de cancro anal.(20)

Devido ao aumento da incidência de cancro anal em determinadas populações, o seu rastreio citológico é recomendado por alguns especialistas. Tal abordagem de rastreio pode ser benéfica, mas são necessários mais dados, e neste momento, o CDCP não recomenda esta abordagem de rastreio.(20)

Custos económicos e impacto na qualidade de vida:

É seguro afirmar que a infeção por HPV, uma das infeções mais comuns no trato genital feminino, pode ter um grande impacto na qualidade de vida e desencadear um aumento do uso dos recursos de saúde e consequentemente um aumento dos custos económicos.(3, 10)

No entanto, não existem muitos estudos publicados que descrevam a associação entre os custos económicos e o impacto na qualidade de vida com as patologias associadas ao HPV.(9, 10)

Os custos na saúde associados ao HPV incluem: as citologias papanicolau de rotina, o tratamento de verrugas genitais, o seguimento de citologias com resultados anormais e o acompanhamento e tratamento de CIN I a III e CCU.(9, 10)

Nos EUA, os custos médicos diretamente atribuíveis à avaliação de uma citologia cervical anormal e posterior tratamento de neoplasias relacionadas com o HPV foram estimados em 3,4 biliões de dólares anualmente, entre as mulheres de todas as idades.(6)

As patologias relacionadas com o HPV são as segundas que causam mais custos económicos no grupo das IST's, a seguir ao HIV e comparativamente a outras doenças infecciosas estas ocupam o 4º lugar nos custos económicos, a seguir ao HIV, infeções nosocomiais e intoxicações alimentares.(9)

É importante referir que a maioria dos custos económicos do HPV está associada aos tipos de HPV não oncogénicos, o 6 e o 11.(6, 10)

No caso das verrugas genitais, o facto de estas serem extremamente contagiosas e do seu tratamento ser caro e doloroso, pode resultar num alto nível de stress emocional e ansiedade. (3, 6) Estudos demonstram que cada episódio de verrugas genitais (apesar de serem benignas) requer uma média de 3 consultas. (3, 10) Por, exemplo, na América, no ano de 2003 existiram mais de 264 mil consultas por verrugas genitais.(3)

Já o tratamento de lesões de baixo e alto grau abrange uma média de 7.2 consultas num período de 20 meses, traduzindo-se também num aumento dos custos e da morbilidade.(1, 3) Ainda assim, o tratamento do CCU é o que tem mais custos económicos por pessoa e por ano,(1) sendo que o gasto anual, nos EUA, em cuidados de saúde com patologias associadas ao HPV varia entre os 2.25 e os 4.6 biliões de dólares.(9)

A maioria das pacientes infetadas com HPV (aproximadamente 300 milhões de casos, anualmente, em todo o mundo), não recorre aos ginecologistas, uma vez que as infeções por HPV são assintomáticas e regredem espontaneamente, ou porque não existe acesso aos cuidados de saúde. Consequentemente, uma grande parte destas pacientes, desenvolve displasias cervicais de baixo e alto risco (30 milhões e 10 milhões de casos respetivamente), e eventualmente CCU (0.5 milhões de casos).(6) Em 2002, foram detetados mundialmente mais de 500 mil casos de CCU, e 275 mil mortes causadas por este, o que é equivalente a quase um décimo de todas as mortes em mulheres devido a cancro.(5)

Nos países em desenvolvimento os casos de CCU são habitualmente detetados em estágios avançados devido à não existência de rastreios, ou pelo facto de estes serem inadequados, e as opções de tratamento são com frequência ausentes ou demasiado caras, fazendo com que os custos nestes países sejam altamente desproporcionais comparativamente aos outros países.(5)

Como referido, outros problemas recorrentes do HPV são a ansiedade, o stress, e um deterioramento na atividade sexual.(1)

O facto dos tratamentos das doenças associadas ao HPV serem muito caros e consumirem muito tempo, leva a um grande impacto na área social, emocional e sexual do paciente, afetando significativamente a sua qualidade de vida.(1, 9) (Tabela 5)

Tabela 5: Resultados de estudos sobre o impacto do HPV na qualidade de vida relacionada com a saúde (HQL).(9)

HQL outcome	Abnormal Pap smear test	HPV infection	Cervical cancer
Emotional function			
Anger	NR	✓	NR
Anxiety/worry	✓	✓	✓
Concern	✓	✓	✓
Depression	✓	✓	✓
Distress	NR	✓	✓
Irritability	NR	NR	✓
Shame/guilt	NR	✓	NR
Shock	✓		
Body image/self-esteem			
Feel less desirable	NR	✓	✓
Reduced self-confidence	NR	NR	✓
Social function: Social activity limitations	✓	✓	✓
Sexual function			
Relationship with partner	NR	✓	✓
Reduced sexual contact	✓	✓	✓
Reduced sexual interest	✓	✓	✓
Physical function			
Daily activity limitations	✓	NR	✓
Role limitations	NR	NR	✓
Sleep problems	✓	NR	NR
Pain	NR	NR	✓

NR, Not Reported

Estes achados fornecem informações sobre o desenvolvimento de doenças específicas implicadas na qualidade de vida e assim, permitem identificar áreas de intervenção importantes na população infetada por HPV,(9) e realçam a necessidade de melhorar as opções de tratamento e de prevenção, e a gestão clínica. As estratégias de prevenção como a vacinação e os rastreios, ou a possibilidade de tratamento de alguns tipos de HPV,

Adesão/ grau de cumprimento das jovens à vacinação contra o HPV no Centro de Saúde da Covilhã

possibilitariam uma diminuição nos custos económicos para o sistema de saúde e melhorariam a qualidade de vida nos pacientes afetados pelo HPV. (5, 9, 10)

Prevenção do CCU

A prevenção primária do CCU passa pela prevenção da infeção por HPV e dos cofatores que aumentam o risco de desenvolver esta patologia.(23) Assim, a implementação de estratégias apropriadas para influenciar alterações comportamentais, tendo em conta os cofatores de risco e a vacinação são as formas mais comuns deste tipo de prevenção.(23)

A prevenção secundária, por outro lado, consiste na deteção precoce de lesões pré-malignas através de programas de rastreio organizados que prevejam a convocação das mulheres dos grupos alvo identificados, de acordo com uma calendarização definida, e com ligações efetivas entre todos os níveis de cuidados.(23)

Para além das estratégias de prevenção primária e secundária um programa nacional para o controlo do CCU deve contemplar ainda outras duas componentes básicas, sendo a primeira o seguimento das mulheres com rastreio positivo, para assegurar o diagnóstico e a adequada gestão da doença e tratamento da patologia.(23)

Deve ser feito o tratamento quer das lesões pré-cancerosas, para prevenir o desenvolvimento do cancro, quer do cancro invasivo, incluindo cirurgia, radioterapia e quimioterapia.(23)

A segunda componente essencial é uma rede de cuidados paliativos para os casos avançados de doença, onde se disponibilize tratamento sintomático para a dor e outros sintomas relacionados com o cancro e com os efeitos secundários da terapêutica, tendo em vista a humanização dos cuidados, sem descuidar o apoio psicológico e o envolvimento da família e da comunidade no acompanhamento destas doentes.(23)

Relativamente às estratégias referidas serão abordados, nesta monografia, apenas dois aspetos: o rastreio e a vacinação, o primeiro de forma sucinta e o segundo de forma mais desenvolvida.

Rastreio citológico

A atipia celular do colo do útero só pode ser detetada com precisão através da análise citopatológica do epitélio cervical. O “gold standart” para a identificação da displasia cervical pré-cancerosa é o exame Papanicolau, introduzido há mais de 50 anos. Este teste barato e não-invasivo, é a base para uma deteção precoce e eficaz,(6) e depende do exame microscópico de células cervicais esfoliadas.(37)

O teste de DNA de HPV é uma alternativa válida à citologia. Tem uma sensibilidade superior (menos falsos negativos),(38) mas a elevada prevalência da infeção em grupos etários jovens, que não se acompanham de lesão, cria algumas dificuldades à sua implementação como teste de rastreio primário.(39) No entanto, a forte correlação entre a infeção com tipos de HPVhr e LSIL, HSIL e CCU sugere que o teste de DNA para HPV é uma

ferramenta útil para a orientação clínica das mulheres com resultados anormais do teste de Papanicolau.(10)

O teste para o HPV é utilizado em 3 situações clínicas: um rastreio primário em combinação com o teste de Papanicolau para mulheres com 30 ou mais anos, na triagem de mulheres de todas as idades com um resultado questionável de citologia (por exemplo, ASCUS), e no acompanhamento de casos tratados, para permitir uma melhor gestão de casos de infeção persistente por HPV.(15, 20)

O processo relativamente lento de transformação patológica após uma infeção persistente de HPV permitiu a implementação de programas de rastreio nos países desenvolvidos para intervir eficazmente neste processo.(37)

Os programas de rastreio de cancro consistem na aplicação de exames sistemáticos a toda a população saudável ou de grupos específicos selecionados da população saudável, com o objetivo de detetar precocemente o CCU e lesões precursoras de forma a diminuir a incidência e a mortalidade.(37, 40)

Embora existam grandes variações nas políticas de rastreio entre os países europeus, as evidências clínicas demonstram a eficácia do rastreio citológico na prevenção do CCU.(6)

Nos casos em que os programas de rastreio sistemático não sejam exequíveis devem ser incentivados todos os meios conducentes à identificação de lesões pré-malignas ou de neoplasias iniciais sustentadas por critérios de qualidade.(40)

Alguns autores referem que a realização da citologia cervical em programas de rastreio reduziu significativamente a incidência de CCU nos países desenvolvidos,(37, 41) e que esta tem sido muito bem-sucedida na redução da morbilidade e mortalidade do cancro cervical invasivo em muitos países.(16)

No entanto, a eficácia do rastreio depende do contexto da sua realização. Se este ocorrer de modo inconstante, sem garantia de que a mulher o faz com regularidade (pelo menos de 3 em 3 anos) e sem controlo de qualidade, não é eficaz e tem pouco impacto na incidência e mortalidade do CCU. Se os rastreios forem realizados num programa organizado, como é exemplo o rastreio nos países nórdicos, estes podem reduzir a incidência e mortalidade em 80%.(39)

A incidência de CCU e da sua mortalidade diminuiu acentuadamente nos países nórdicos, Europa, Canadá e EUA, devido à implementação da citologia cervical na área da saúde, principalmente nos programas de rastreio. A mortalidade por CCU é substancialmente maior na Europa Oriental do que noutras partes da Europa.(41)

Nos EUA a realização do teste Papanicolau reduziu a mortalidade por CCU em 70% ao longo dos últimos 50 anos, assim, a importância do exame ginecológico anual para a prevenção do CCU não pode ser subestimada.(33)

Também na Finlândia, a incidência de CCU e respetivas taxas de mortalidade caiu abruptamente a partir de 1962, após a introdução de um programa de rastreio do CCU.(37) A incidência média do CCU diminuiu de 15,4 para 2.7 casos por 100.000 mulheres. Mais

importante ainda, a mortalidade relacionada com o CCU caiu de 6,6 para 1,4 casos por 100.000 mulheres.(37)

No entanto, na Finlândia, como em muitos outros países europeus, o CCU não foi erradicado e continua a representar um desafio considerável de saúde pública, apesar dos programas de rastreio estabelecidos.(6)

É importante ressaltar que os programas de rastreio do cancro do CCU não estão disponíveis nos países em desenvolvimento, onde ocorrem mais de 80% dos casos de CCU.(1, 6)

Embora os programas de rastreio em massa tenham um claro impacto na mortalidade por CCU, a doença continua a ocorrer mesmo em países ricos em recursos. A maioria das mulheres que desenvolve cancro cervical invasivo nunca foi selecionada para a realização de rastreio ou foram selecionadas de forma inadequada. Numa análise em 348 mulheres no Reino Unido, com diagnóstico de CCU, 45% destas não tinha exames de Papanicolau registados anteriormente ao diagnóstico.(37)

Na América, a “*American Cancer Society*” (2003) e recomenda que as mulheres comecem o rastreio do CCU dentro de 3 anos após o início das relações sexuais, ou aos 21 anos de idade (o que acontecer primeiro), sendo que o rastreio deve ocorrer anualmente com a citologia tradicional (Papanicolau).(1, 20, 37) Depois de 3 exames de Papanicolau normais consecutivos, a frequência do rastreio pode ser reduzida para um rastreio contínuo a cada dois anos.(1)

Até aos 30 anos de idade, o rastreio é aconselhado em intervalos de 1 a 2 anos, dependendo das recomendações específicas (se estiverem presentes outros fatores de risco ou histórico de exames de papanicolau anormais). Se o rastreio for iniciado com idade superior a 30 anos, os intervalos do rastreio podem ser prorrogados até intervalos de 2 a 3 anos, se o paciente se encontrar especificado para critérios de baixo risco.(1, 37)

A recomendação atual da Sociedade Americana de Colposcopia e Patologia Cervical é que todas as mulheres com resultado de ASCUS no primeiro Papanicolau repitam a citologia em 4 a 6 meses ou realizem o teste de DNA para HPV.(15)

Em Portugal, os programas de rastreio devem ser gratuitos para a população, sendo assegurados altos níveis de qualidade, nomeadamente através dos processos de convocação e reconvocação populacionais com informação sobre os benefícios e riscos desta atividade preventiva.(40, 42, 43) A nível nacional, só a Região Centro tem um programa de rastreio do CCU que obedece a critérios mínimos de qualidade, sendo que a zona da Administração Regional da Saúde (ARS) Centro se encontra totalmente coberta. Outras regiões têm iniciativas em curso com o mesmo objetivo.(39, 43)

O Plano Nacional de Prevenção e Controlo das Doenças Oncológicas 2007/2010 estabeleceu o objetivo de nas restantes ARS's haver, até ao final de 2008, Programa de Rastreio do CCU em pelo menos um Centro de Saúde de cada ARS.(43)

O rastreio para o CCU é realizado por citologia cervical (Papanicolau), no grupo etário de mulheres dos 25 aos 60 anos (podendo ser extensivo a grupos etários vizinhos, dependendo

dos recursos disponíveis), sem critérios de exclusão e inscritas nos Centros de Saúde ou Unidades de Saúde Familiar, sendo que as mulheres são convocadas através de carta. (40, 42, 43)

O intervalo do rastreio deve ser de 3 anos, depois de 2 exames anuais negativos. Se o resultado da citologia for anormal (ASCUS, LSIL ou HSIL), deve ser realizado o teste de DNA para o HPV. Se para este teste o resultado for negativo, recomenda-se a citologia dentro de 1 ano, caso o resultado seja positivo, a paciente deverá ser referenciada para consulta de patologia cervical, colposcopia e meios complementares de diagnóstico. (42)

Apesar do sucesso do rastreio generalizado, o rastreio citológico tem limitações. A sensibilidade e especificidade do rastreio citológico podem variar amplamente. Numa meta-análise de 94 estudos, a sensibilidade do teste de Papanicolau variou de 30 a 87%, e a especificidade variou entre 86 e 100%. (33, 37)

Os resultados falso-negativos são uma importante limitação da citologia. Quase metade dos espécimes pode ter resultados falso-negativos, sendo que cerca de um terço destes resultados são atribuídos a erros na interpretação das lâminas e dois terços pela colheita de amostras insuficientes e erros na preparação. (16)

Os resultados falso-negativos têm implicações médicas, financeiras e jurídicas importantes, sendo o último um problema grave na América do Norte, onde as amostras de citologia com falso-negativos são a principal razão para o litígio de negligência médica, (16) pelo que é importante que se aposte na formação dos profissionais de saúde que realizam o rastreio. (23)

Outras desvantagens significativas desta abordagem são a adesão do paciente, o elevado número de infraestruturas necessárias, as barreiras linguísticas em populações multiétnicas e o facto da utilidade clínica do teste ser limitada em populações de adolescentes uma vez que muitas mulheres nesta faixa etária terão um teste positivo para HPV. (1, 33, 37)

Apesar de tudo isto, é fundamental que o rastreio continue a ser realizado, assim, os médicos devem fazer valer o conceito de que os programas de rastreio de CCU devem continuar para além da vacinação. (38, 39, 44)

Tanto as mulheres não vacinadas como as vacinadas, ainda estarão em risco de desenvolver cancro causado por outros tipos de HPV não incluídos na vacina e, consequentemente, o rastreio e monitorização serão estratégias necessárias. (35, 44)

É importante ressaltar que o rastreio pode vir a diminuir por causa da redução esperada das anormalidades do colo do útero em populações vacinadas. Neste cenário, o teste de HPV tem o potencial para ser o teste primário de rastreio, seguido de citologia para triagem de casos positivos para HPV. (38, 44)

Vacinação

Devido ao contacto limitado do HPV, com o sistema imunitário, uma infeção passada não garante uma proteção duradoura.(35) Vários ensaios clínicos grandes e recentes, de Fase I e II, mostraram a segurança das vacinas profiláticas contra o HPV e a sua capacidade de produzir títulos muito altos de anticorpos (baixos ou inexistentes após infeções naturais) que proporcionam imunidade de longa duração contra a infeção pelos genótipos incorporados, e contra as condições pré-malignas causadas por estas infeções.(35, 45)

Assim, estas novas vacinas têm o poder de prevenir muitas infeções por HPV, e reduzir a carga de doenças associadas ao HPV,(46) tais como, pré-cancros cervicais, CCU e outros cancros do trato genital inferior e ainda, a prevenção de verrugas genitais com a vacina tetravalente.(34)

O CCU é causa de uma quantidade significativa de morbilidade e mortalidade em todo o mundo, o que torna crucial a implementação das vacinas profiláticas contra o HPV para o prevenir.(22, 45, 47)

Duas vacinas foram desenvolvidas, uma vacina quadrivalente que protege principalmente contra o HPV 16, 18, 6 e 11, e uma vacina bivalente que protege principalmente contra HPV 16 e 18.(46)

As duas vacinas preventivas (Gardasil® e Cervarix®) já estão disponíveis. Estas usam proteínas estruturais capsulares L1 obtidas por recombinação genética e antigénios para os diferentes genótipos incluídos na vacina.(35, 46) Ambas são administradas por injeção intramuscular, em 3 doses (0, 1 ou 2 e 6 meses).(46)

A partir de 2006, quando foram aprovadas pela primeira vez, nos EUA, centenas de países licenciaram as vacinas contra o HPV, e uma proporção significativa destes estão a distribuir a vacina a mulheres jovens, em programas nacionais de imunização apoiados pelo governo.(46)

A decisão de incluir uma vacina específica no programa nacional de vacinação e a população alvo deste, é geralmente tomada por órgãos consultivos do governo sendo baseada em considerações tais como o peso e o custo da doença na população e o custo da vacina para a sociedade, bem como se a vacinação pode ser conduzida dentro dos limites estabelecidos pelos programas de vacinação de cada país.(47)

A implementação efetiva destas vacinas, que têm um excelente perfil de segurança e eficácia, poderá reduzir a carga global de CCU até 70% através da imunização universal de pré-adolescentes do sexo feminino.(45, 47)

A melhor estratégia de vacinação é a vacinação de jovens do sexo feminino com idade entre 8-14 anos. Outras estratégias devem incluir o catch-up de adolescentes e mulheres ainda não sexualmente ativas, bem como a vacinação de mulheres sexualmente ativas.(35)

O êxito no desenvolvimento dos programas de vacinação exige o apoio das autoridades de saúde pública, a coordenação dos profissionais de saúde de diferentes áreas e

uma maior sensibilização do público. Assim, educação contínua de pacientes e médicos é necessária para otimizar o uso da vacina.(34, 35)

A implementação da vacina irá complementar e não substituir os programas de rastreio do cancro do colo do útero, nos locais onde estes programas já existem,(45) pelo que o desenvolvimento progressivo de estratégias de prevenção primária deve coexistir com a prevenção secundária com programas de rastreio redesenhados.(35)

A falta de estudos com um longo período de acompanhamento torna impossível definir a eficácia da vacina a longo prazo e a extensão do estado de imunidade, persistindo a necessidade do rastreio.(38)

De acordo com publicações recentes, a monitorização contínua será crucial para avaliar eventuais falhas de vacinação, bem como para controlar a substituição ou a ocorrência de tipos de HPV mutantes,(44) pelo que todas as mulheres sexualmente ativas que recebam a vacina devem ser corretamente rastreadas para o CCU (com citologia e / ou testes HPV de acordo com o protocolo específico correspondente).(48)

Para além de tudo o que já foi referido, a vacinação não elimina a necessidade de rastrear as mulheres, já que 30% dos casos de CCU estão relacionados com tipos de HPV não cobertos pelas vacinas, e uma vez que o efeito da vacinação só se fará sentir dentro de 2 ou 3 décadas. Assim, as diretrizes da “*American Cancer Society*” recomendam que as mulheres continuem a ser rastreadas, independentemente de terem ou não sido vacinadas.(38)

O objetivo final é implementar programas de controlo do CCU em todo o mundo e, incluir a vacinação e o rastreio de HPV com citologia e teste de DNA de HPV, particularmente em países menos desenvolvidos onde estas medidas são mais necessárias.(46)

Características das vacinas

O HPV tem uma cápside que encerra no interior o seu genoma, disposto em dupla cadeia circular de DNA. Nela estão contidos os genes responsáveis pela replicação, proliferação e potencial oncogénico.(39)

A cápside é composta pelas proteínas L1 e L2. São as sequências de L1 que conferem identidade a cada um dos HPV conhecidos e são também estas proteínas as mais imunogénicas, cuja identificação foi essencial à criação da vacina.(39)

Foram desenvolvidas duas vacinas compostas de proteínas L1 de HPV, agrupadas em partículas tipo vírus (Virus-like Particle- VLP): uma é composta por VLP's dos tipos de HPV 6, 11, 16 e 18, enquanto que a outra vacina contém apenas VLP's de HPV 16 e 18.(46)

A Administração de VLP's protege contra infeções e doenças causadas por HPV, de uma maneira tipo-específica, induzindo títulos elevados de anticorpos neutralizantes específicos das VLP's para cada tipo de HPV. Esta resposta foi medida em diferentes estudos de imunogenicidade.(46)

Ambas as vacinas demonstraram ser altamente imunogénicas nos ensaios clínicos, o que resulta em 100% de seroconversão nas diferentes populações estudadas. Os títulos médios

de anticorpos foram, aproximadamente, 10 a 100 vezes mais elevados do que os gerados após infecções naturais.(22, 39, 49)

Os níveis máximos são obtidos 1 mês após a 3ª dose, decaem paulatinamente e estabilizam aos 24 meses, mantendo-se inalterados até aos 60 meses, em concentrações 15 vezes superiores aos induzidos pela infeção natural, o que configura uma longa proteção podendo durar 10 anos ou mais.(39)

O principal mecanismo de ação das vacinas profiláticas é a proteção induzida por anticorpos gerados através da resposta imunológica humoral contra o antígeno da vacina.(22, 49)

Ambas as vacinas induzem a resposta de memória das células B, uma característica das vacinas com respostas imunitárias duradouras. O acompanhamento em estudos de longo prazo têm mostrado que a eficácia é mantida, por pelo menos sete anos, e os estudos de modelagem sugerem que a proteção pode durar muito mais tempo.(46)

Os dados disponíveis sugerem que as vacinas de HPV vão proporcionar um período prolongado de proteção. Assim, estas irão proteger as jovens durante os anos de maior risco de infeção, e talvez, por mais tempo. No entanto, só vamos saber a duração da proteção nos próximos anos.(39, 46)

Para avaliar a existência de memória imunológica induzida pela vacina, um grupo de mulheres que haviam feito as 3 doses de Gardasil® foi sujeito a uma nova dose da vacina aos 60 meses de avaliação. A produção de anticorpos foi súbita e elevada, superior à induzida pelas 3 primeiras doses, o que constitui uma reposta de tipo anamnóstico e configura a presença de memória imunológica, um elemento suplementar de garantia de eficácia futura. Não se conhecem resultados da vacina Cervarix® a este respeito.(39)

A vacina quadrivalente Gardasil® contém VLP para os HPV 6, 11, 16 e 18. O esquema de administração preconizado comporta 3 doses: 0, 2 e 6 meses. É a única vacina aprovada nos EUA desde Junho de 2006. Na EU, foi aprovada em Setembro de 2006 para adolescentes e mulheres jovens, dos 9 aos 26 anos.(39) (Tabela 6)

A vacina bivalente Cervarix® contém VLP para os HPV 16 e 18. O esquema de administração preconizado inclui também 3 doses: 0, 1 e 6 meses. Está aprovada na UE para adolescentes e mulheres jovens, dos 9 aos 25 anos.(39) (Tabela 6)

Tabela 6: Características das duas vacinas contra o HPV. (50)

Characteristics of the two HPV vaccines		
	Quadrivalent vaccine	Bivalent vaccine
Manufacturer and trade name	Merck, Gardasil®	GlaxoSmithKline, Cervarix®
HPV genotypes	6, 11, 16, 18	16, 18
Composition	20 µg HPV 6, 40 µg HPV 11 40 µg HPV 16, 20 µg HPV 18	20µg HPV 16, 20µg HPV 18
Adjuvant	Proprietary aluminium	Proprietary aluminium plus monophosphoryl lipid A
Schedule: 3 IM doses at	0, 2, 6 months	0, 1, 6 months
Age range	9–26 27–45 (FDA)	10–25 recommended >10
Approval	FDA, EMEA (also for men)	EMA
FDA, Food and Drug Administration; EMA, European Medicines Agency.		

Em Portugal, a vacina escolhida para integrar o PNV, após um concurso realizado pela Administração Central do Sistema de Saúde (ACSS) com a colaboração da Direção Geral da Saúde (DGS), foi a vacina profilática quadrivalente contra o HPV (Gardasil®). Por esse motivo esta vacina vai ser a mais focada ao longo deste capítulo.

A Gardasil® foi a primeira vacina profilática contra o HPV e suas patologias associadas e a primeira ser aprovada pela *Food and Drugs Administration* (FDA), sendo utilizada em muitos países.(22, 34) Atualmente, têm-se feito esforços para expandir a sua disponibilidade por todo o mundo.(22)

Uma série de ensaios clínicos randomizados demonstraram que a vacina pode prevenir a infeção por HPV e as doenças associadas. Após o sucesso destes estudos, a vacina quadrivalente, foi aprovada nos EUA pela FDA,(51) em Junho de 2006.(34)

A vacina foi aprovada para administração por via intramuscular de 0, 2, e 6 meses. Cada dose contém 0,5 mL de líquido, que é composto por cerca de 20 ug de proteína L1 de HPV 6, 40 ug de proteína L1 do HPV 11, 40 ug de proteína L1 do HPV 16, e 20 ug de proteína L1 do HPV 18.(34) (Tabela 6)

Esta é uma vacina recombinante, preparada a partir de partículas altamente purificadas semelhantes a vírus, as VLP's, provenientes da proteína principal da capsíde (L1) dos tipos de HPV 6, 11, 16 e 18.(47)

Um sistema de expressão de leveduras foi usado para produzir VLP's destes quatro tipos de HPV que foram então incorporados na vacina. O agente adjuvante consiste em sulfato de hidroxifosfato de alumínio amorfo.(22, 47)

As proteínas L1 auto-organizam-se em estruturas pentaméricas que se juntam para formar as VLP's. Estas são antigenicamente indistinguíveis dos viriões de HPV, contudo não contêm DNA viral e, por conseguinte, a vacina é não-infeciosa.(22) (Figura 3)

As VLP's parecem ser cápsides vazias, virtualmente idênticas às cápsides virais do HPV. Assim, o desafio foi produzir VLP's dos tipos de HPV 16, 18, 6 e 11 como um complexo de antígenos seguro, capaz de induzir uma resposta imunitária forte e demonstrar que a resposta imune é eficaz.(22) Por não existir núcleo de DNA viral dentro das vacinas, não existe qualquer risco de ocorrer ativação de oncogenes da vacina ou transmissão de infeção por HPV a um recetor.(34)

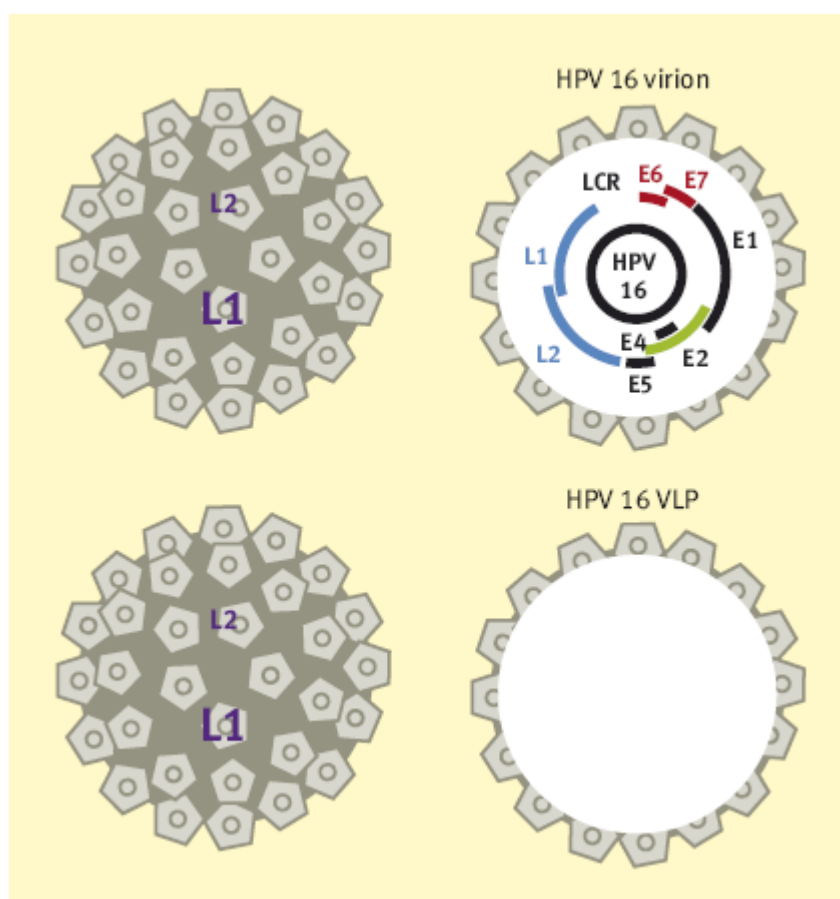


Figura 3: Ilustração do virião de HPV e demonstração da estrutura de uma partícula como vírus (VLP) sem o núcleo de DNA viral oncogénico.(32)

A administração das vacinas resulta na produção de anticorpos específicos, contra cada um dos subtipos de HPV presentes na vacina. Os dados de eficácia de ambas as vacinas sugerem que a proteção cruzada contra outros tipos de HPV para além dos tipos específicos

de vacina pode ser provocada, embora esta pareça estar limitada a um pequeno número de tipos de HPV, e as implicações clínicas destes dados estejam ainda a ser confirmadas.(34)

Indicações

As sociedades científicas dos mais diversos países têm produzido documentos com linhas orientadoras para a administração das vacinas contra o CCU.(39)

Em Fevereiro de 2007, foi elaborado um consenso produzido pelas Sociedades Portuguesas de Ginecologia, Medicina Geral e Familiar, Papiloma Vírus Humano e Pediatria, bem como pela Federação da Sociedades Portuguesas de Obstetrícia e Ginecologia, com as seguintes recomendações mais relevantes:

1. **Oportunidade ótima para a vacinação:** antes do início da atividade sexual, entre os 11 - 13 anos.(39)

2. **Idade para a vacinação:** 9 - 10 anos de acordo com indicação médica; 14 - 26 anos em mulheres que não foram vacinadas ou não terminaram a vacinação.(39)

3. **Mulheres com lesões:** as vacinas não são terapêuticas, não interferem no curso da lesão, mas devem ser administradas para evitar novas infeções.(39)

Em Portugal, a vacinação universal de rotina com a vacina contra o HPV iniciou-se em 2008, e aplica-se às jovens de 13 anos de idade.(25) Em 2009, 2010 e 2011, foi acompanhada por uma campanha de vacinação “Catch-up” dirigida às jovens que completavam 17 anos de idade naqueles anos civis.(52)



Figura 4: Vacinação de rotina com a vacina HPV (aos 13 anos de idade).(25)

A vacinação é realizada por dois motivos: para proporcionar benefício para a saúde pública e para beneficiar o indivíduo. À medida que uma pessoa envelhece, o risco de ser exposta ao HPV aumenta e os benefícios adicionais podem diminuir.(51) Assim, é amplamente aceite que o máximo benefício da vacinação para a saúde pública é alcançado através da vacinação de mulheres jovens antes do início da atividade sexual, uma vez que estas vacinas não têm efeito terapêutico mensurável e, portanto, não impedem o desenvolvimento de lesões em mulheres já infetadas com um determinado tipo de HPV incluído na vacina e também não aceleram a clearance de infeções.

Assim, sempre que uma população de indivíduos sexualmente ativos é vacinada, os que receberam a vacina podem ser divididos em 3 grupos.(47, 51)

O 1º consiste em mulheres que nunca foram expostas a qualquer um dos tipos de HPV segmentados na vacina. Este grupo recebe o benefício completo da vacinação (cerca de 70% de proteção contra o CCU).(47, 48)

O 2º é constituído por mulheres que já foram infetadas com um ou mais, mas não todos, os tipos de HPV da vacina.(47)

Mesmo com o aumento da idade e do número de parceiros sexuais, a maioria mulheres não foram expostas ao HPV 16 e 18.(48) A infeção com o HPV 16 e 18 foi encontrada em apenas aproximadamente 1% das mulheres nestes ensaios e destas, apenas cerca de 1 em 1000 tinham as serologias ou as provas de exposição a DNA de HPV positivas para todos os quatro tipos de HPV incluídos na vacina quadrivalente de HPV.(53)

As mulheres pertencentes ao segundo grupo recebem algum benefício da vacinação, mas este é reduzido em comparação às mulheres que nunca foram expostas a qualquer um dos tipos de HPV segmentados.(47)

No 3º grupo encontram-se as mulheres que já foram infetadas com todos os tipos de HPV-alvo da vacina e que portanto não recebem qualquer benefício da vacinação.(47)

Num estudo realizado em diferentes países, apenas 0,1% das participantes entre os 16 e os 25 anos de idade testaram positivo para os 4 tipos de HPV incluídos na vacina tetravalente.(48)

Assim, embora a maioria das mulheres sexualmente ativas já tenham sido expostas ao HPV, muito poucas terão sido expostas a todos os tipos de HPV-alvo das vacinas, e quase todas irão receber algum benefício da vacinação contra o HPV.(53) No entanto, este diminui à medida que a probabilidade de uma exposição anterior ao HPV 16 aumenta.(53)

Apesar de limitados, os dados disponíveis atualmente, constataam que a maioria das adolescentes e mulheres jovens sexualmente ativas beneficiariam com a vacinação, sendo que apenas cerca de 1% não iria receber qualquer benefício da vacinação contra o HPV 16 e 18 e menos de 25% receberia unicamente um benefício parcial.(47)

Mulheres com história prévia de doença cervical pré-maligna ou um teste de Papanicolau anormal não devem ser excluídas dos benefícios potenciais que a vacina pode proporcionar.(48, 53) A vacinação de mulheres a quem tenham sido diagnosticadas infeção por HPVhr ou CIN, não foi associada a efeitos adversos em ensaios clínicos.(53)

Nada indica que nas mulheres mais velhas, sexualmente ativas, as vacinas não sejam seguras, imunogénicas e eficazes e também não parece haver problemas de segurança significativos com vacinação em mulheres infetadas pelo HPV. Um número considerável de mulheres inscritas nas fases II e III de testes evidenciou, no momento da vacinação, a presença de infeção por tipos de HPV incluídos na vacina, no entanto, não foram documentados aumentos na ocorrência de eventos adversos.(47)

Com base nesses dados de segurança, a vacina foi aprovada em muitos países para uso em mulheres sexualmente ativas, bem como em mulheres com história de citologia cervical anormal ou aquelas que testam positivo para DNA-HPVhr. Portanto, os testes de HPV pré-vacinação são desnecessários para a segurança do paciente.(47, 53)

Devido ao custo da vacina de HPV, alguns médicos têm vindo a recomendar que as mulheres sexualmente ativas façam testes de HPV, usando testes de genotipagem específicos do tipo, antes de serem vacinadas.(47)

Admite-se que esta prática deve ser desencorajada por diversas razões. Em primeiro lugar, como discutido acima, muito poucas mulheres, na população em geral, estão infetadas com HPV 16 e 18 em simultâneo, e, portanto, a maioria das mulheres vai receber algum benefício da vacinação, o nível de benefício irá diminuir à medida que a probabilidade de exposição prévia ao HPV 16 ou 18 aumenta.(47, 53)

Além disso, os testes comercialmente disponíveis para fazer a genotipagem de HPV não estão disponíveis para uso clínico de rotina.(47, 48, 53)

Com base nestas considerações, o teste para deteção de DNA de HPV não é recomendado como um teste discriminatório, a realizar antes da vacinação de mulheres sexualmente ativas. Estas devem ser rastreadas para o CCU no momento da vacinação, de acordo com as recomendações de rastreio do país.(47, 53)

Nos EUA, o Comité Consultivo para Práticas de Imunização recomenda a vacinação contra o HPV em mulheres com idades entre 11 a 12 anos (jovens com nove anos idade também podem ser vacinadas) para prevenir o CCU, lesões pré-cancerosas de baixo grau causadas pelos tipos de HPV 16 e 18 e verrugas genitais pelos tipos 6 e 11.(47, 51)

Se apenas pré-adolescentes do sexo feminino forem alvo da vacinação, será necessária, pelo menos uma década até se começar a ver a benefícios em termos de redução do número de mulheres com anormalidades citológicas, do número de lesões CIN II/III, e da incidência de CCU na população em geral. Portanto, nos EUA, também é recomendada a vacinação "Catch-up" de jovens com idades entre 13 e 26 anos que não tenham sido previamente vacinadas, mesmo que sejam sexualmente ativas, uma vez que é entre as mulheres nesta faixa etária que se verifica a maior prevalência de infeção por HPV.(47, 51)

Outros países também têm recomendações para "Catch-up" de vacinação dos indivíduos (Figura 5).(47)

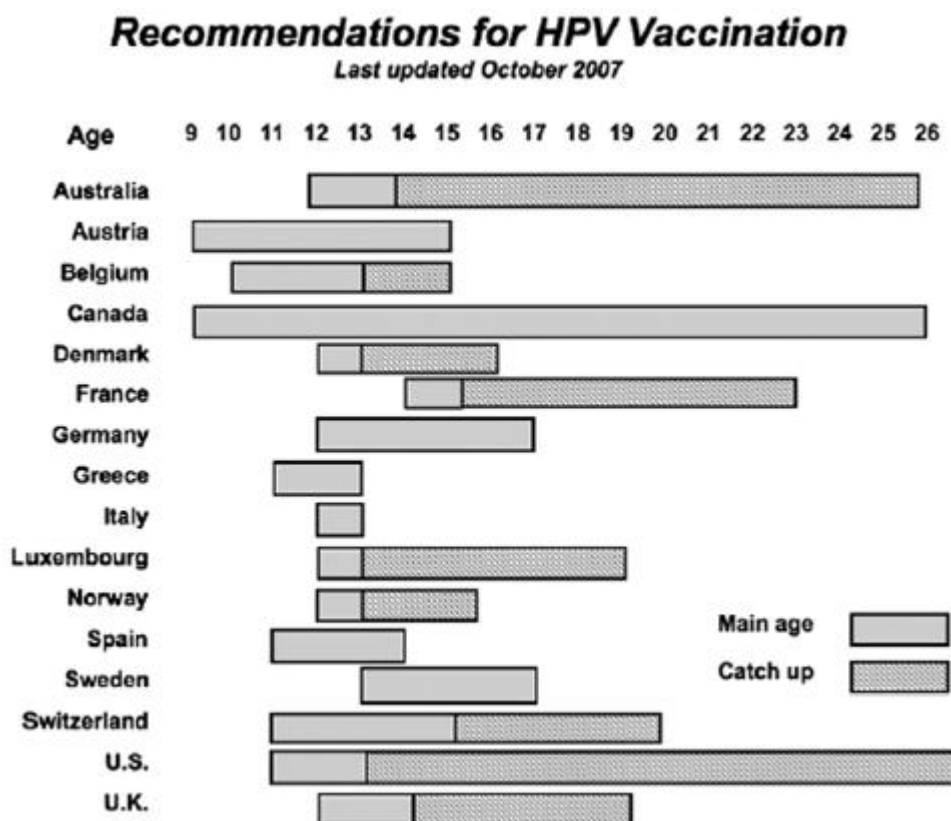


Figura 5: Recomendações nacionais de diferentes países para a vacinação contra o HPV.(47)

A vacinação pode ainda beneficiar as mulheres com idade superior a 26 anos, que não tenham sido previamente expostas ao HPV 6, 11, 16, ou 18 e aquelas que possam vir a ter novos parceiros sexuais no futuro. 1.1 Alguns países, incluindo os EUA, têm recomendações nacionais para vacinar estas mulheres.(47)

Os resultados fornecem a evidência de que a vacinação contra o HPV durante o início da adolescência é viável e induz os níveis de anticorpos contra os tipos de HPV 16/18 ainda mais elevados do que em mulheres adultas jovens.(54)

A vacina bivalente demonstrou produzir uma forte resposta imunitária em mulheres acima dos 55 anos e a vacina tetravalente demonstrou eficácia até aos 45 anos de idade. Estes resultados são relevantes para garantir a proteção contra o HPV a mulheres mais velhas.(47)

Eficácia

As vacinas disponíveis têm sido objeto de um vasto programa de investigação, vários ensaios clínicos destas vacinas profiláticas contra o HPV têm sido realizados em diferentes países, incluindo cerca de 50.000 indivíduos.(46)

Todos os ensaios foram duplamente cegos, randomizados, e controlados por placebo. Incluíram mulheres jovens (média de 20 anos), mulheres adultas (até 55 anos) e, mais

recentemente, também homens (16-23 anos) de muitos países diferentes em todo o mundo.(46)

Como a história natural da infeção por HPV se tornou conhecida, a possibilidade de observar o aparecimento dum carcinoma invasivo como uma variável da eficácia protetora da vacinação (como seria feito numa doença em que o intervalo entre a exposição e o aparecimento da doença fosse reduzido) era prática e eticamente inviável uma vez que a progressão para o CCU pode durar décadas. Assim, os estudos clínicos exigiriam centenas de milhares de sujeitos, e os pesquisadores teriam que deixar as lesões pré- malignas sem tratamento. Por estas razões, a avaliação da eficácia protetora das vacinas foi baseada na observação virológica (capacidade da vacina para evitar a infeção incidente e infeção persistente com o mesmo genótipo viral como um precursor de CIN e CCU) e de variáveis clínicas (prevenção de CIN).(35)

Através da realização de imunoensaios altamente sensíveis e específicos para o HPV e genotipagem do HPV demonstrou-se que a vacina é imunogénica e altamente eficaz.(22)

A eficácia das vacinas de VLP L1 é mediada pela produção humoral de respostas imunitárias (anticorpos).(34)

Os anticorpos para HPV presentes no soro humano são medidos através duma gama de testes in vitro e ensaios in vivo. Cada teste mede diferentes especificidades do anticorpo, e a capacidade de neutralizar diferentes quantidades de vírus no soro. Assim, as comparações diretas do título de anticorpos são válidas apenas para anticorpos para um tipo de vírus, medidos num mesmo ensaio.(45)

Os níveis de anticorpos após o pico das 3 doses de vacina resultam em níveis pelo menos 20 vezes maiores do que os observados após a infeção natural e caem significativamente durante os 2 primeiros anos após a imunização, em seguida, permanecem bastante constantes por 5 anos, num nível acima do observado nas infeções naturais, e estes níveis estão associados com a continuidade da proteção contra a infeção.(45)

A duração da sua eficácia não é conhecida, no entanto, parece ser de pelo menos 5 anos.(22)

A memória imunológica é retida, e com uma única re-imunização, 5 anos após a primária, dá-se um aumento substancial do título de anticorpos, como resultado da imunização, que não se vê em indivíduos não imunes. Estes dados sugerem que a proteção conferida por estas vacinas é suscetível de ser de longa duração.(45)

Planos de farmacovigilância estão a monitorizar a duração e determinar possíveis necessidades futuras para um reforço dose.(22)

Estudos abordaram a eficácia da vacina na prevenção de doenças associadas ao HPV, incluindo o CCU e outros pré-cancros ano-genitais (CIN II, III) e, para a vacina quadrivalente, verrugas genitais.(47) Ambas as vacinas contra o HPV demonstraram ser altamente eficazes na prevenção de lesões cervicais pré-cancerosas de alto grau.(22, 47)

As principais avaliações da eficácia da vacina Gardasil foram realizadas entre as mulheres que testaram negativo para os tipos de HPV da vacina no decurso do regime de

vacinação. Nesta população, a sua eficácia foi de 100% (IC 93, 100 95%) para a prevenção de CIN II/III (e, por extensão, do CCU).(22)

Estudos da Fase I demonstraram a segurança e imunogenicidade da vacina em seres humanos, e estudos de fase II acrescentaram a estes, dados sobre a prevenção da infeção pelos tipos de HPV relevantes.(45)

Foram realizados grandes ensaios clínicos de fase II e III para avaliar a eficácia profilática das vacinas. Esta foi medida considerando a infeção pelo HPV e as doenças associadas, particularmente CIN II ou CIN II+, bem como VIN ou VaIN para as vacinas bivalentes e quadrivalentes e verrugas genitais, só para a vacina quadrivalente como variáveis de estudo.(46)

Fase II de ensaios clínicos

Os estudos de fase II avaliaram a imunogenicidade e a capacidade de prevenir a infeção em mulheres consideradas negativas, na altura do recrutamento, para os tipos de HPV presentes na vacina administrada. Isto foi avaliado pela não deteção de DNA de HPV em amostras genitais e pela ausência de anticorpos para as cápsides virais de tipos de HPV relevantes no soro.(45)

Estes estudos demonstraram uma eficácia perto dos 100%, tanto na vacina bivalente como na quadrivalente, na prevenção de aquisição de infeções causadas por HPV dos tipos presentes nas vacinas, entre as mulheres jovens sexualmente ativas.(45)

O primeiro ensaio clínico de fase II para demonstrar a capacidade das vacinas de VLP para formar anticorpos neutralizantes foi relatado em 2002 por Koutsky et al. com uma vacina contra o tipo de HPV 16, desenvolvida pela Merck Research Laboratories, West point, EUA (3 doses de 40 microgramas de VLP HPV-16 e um cronograma de 0, 2, e 6 meses). Este estudo, realizado nos EUA em mulheres com idade entre 16-23 anos, também demonstrou a eficácia e a segurança da vacina.(35)

Os títulos de anticorpos obtidos após a vacinação eram quase 60 vezes maior do que os induzidos pela infeção natural. Depois do follow-up de 17,4 meses, a eficácia na prevenção da infeção persistente e CIN foi de 100% (95% intervalo de confiança [IC] = 90-100). A reactogenicidade nos grupos que receberam a vacina e placebo (225 ug de adjuvante de Alumínio) foi semelhante. O follow-up de 3,5 anos mostrou uma eficácia protetora contra CIN 2/3 de 100% (65-100 CI = 95%).(35)

Em 2004, Harper et al. publicaram os primeiros resultados de um ensaio clínico realizado em mulheres com idade entre 15-25 anos nos EUA, Canadá e Brasil, com a vacina VLP L1 bivalente (VLP de HPV-16 e HPV-18) com adjuvante AS04 e uma programação de 0, 1 e 6 meses da GlaxoSmithKline. O títulos de anticorpos obtidos após a vacinação, foram 107 e 82 vezes maiores para o HPV-16 e HPV-18, respetivamente, do que os observados após a infeção natural.(35)

Depois de um follow-up de 27 meses, a eficácia na prevenção da infeção e lesões foi de 100% (95% CI = 47,0-100) para a infeção persistente na análise de protocolo, 95,1% (IC 95%

= 63,5-99,3) para infecção persistente na análise sem intenção de tratar, e 92,9% (IC 95% = 70,0-98,3) para a prevenção de alterações citológicas associadas ao HPV-16/18. O estudo mostrou uma reactogenicidade geral semelhante e reactogenicidade local ligeiramente maior no grupo de estudo do que com o placebo (500 ug de A). (35)

Em 2005, Villa et al. publicaram os resultados de um estudo de fase II realizado em mulheres do Brasil, da Europa e dos Estados Unidos, com idades entre 16-23 anos. Os participantes foram acompanhados por 36 meses após receber a vacina VLP L1 HPV quadrivalente (tipos 6, 11, 16 e 18) da Sanofi Pasteur MSD. O estudo mostrou 90% de eficácia (IC 95 = 71-97%) na prevenção da infecção ou doença por qualquer um dos quatro genótipos de vacina e 100% de eficácia (95% IC = 16-100) na prevenção da doença clínica. (35)

A partir do estudo realizado por Harper et al. foram-se buscar dados de longo prazo e verificou-se a conservação de proteção contra a infecção persistente (94,3%, 95% IC = 63,2-99,9) e qualquer tipo de CIN (100%, IC 95% = 42,4-100) 4,5 anos após a vacinação. (35)

Além disso, os títulos de anticorpos contra os genótipos 16 e 18 mantiveram-se 11 vezes maiores do que os induzidos por infecção natural, 5,5 anos após a vacinação. (35)

Os níveis de anticorpos caíram gradualmente após a vacinação primária e atingiram um patamar a partir da semana 18 para a frente. Estes resultados, que continuam a ser confirmados, sugerem que a duração da proteção conferida pela presente vacina é prolongada e que é pouco provável que doses de reforço venham a ser necessárias, pelo menos em pessoas imunocompetentes. No entanto, o papel de “reforços naturais” na manutenção da proteção é desconhecido, tal como é o limiar de proteção (isto é, o título mínimo de anticorpos necessário para prevenir a infecção natural). (35)

Em dezembro de 2006, Villa et al. investigaram a permanência de anticorpos após a vacinação com a vacina tetravalente e encontrou uma eficácia protetora de 95,6% (IC = 83,3-99,5 95%) na prevenção da infecção persistente e de 100% (IC 95 = 12,4-100%) na prevenção de doenças (displasia cervical ou verrugas genitais associada aos sorotipos da vacina) 5 anos após a vacinação. (35)

Estes estudos de acompanhamento por Harper e Villa, além de outros relatórios, concordam que a proteção induzida pela vacinação parece ser prolongada. (35)

Fase III de ensaios clínicos

Têm sido publicados resultados de grandes estudos de fase III em curso, que corroboram o alto perfil de segurança destas vacinas. Estes estudos incluem: o FUTURE I e II com a vacina quadrivalente e o PATRICIA com a vacina bivalente, que incluíram milhares de mulheres de um grande número de países. (35, 39, 55)

Em maio de 2007, o New England Journal of Medicine publicou os resultados de dois estudos em curso com Gardasil. O estudo “*The Females United to Unilaterally Reduce Endo/Ecto-Cervical Cancer*” (FUTURE) foi um estudo randomizado, duplamente-cego, controlado por placebo, com 3 anos de follow-up em 5455 mulheres saudáveis com idades compreendidas entre os 16 e os 24 anos. O objetivo foi avaliar a eficácia da vacina na

prevenção de lesões ano-genitais externas (verrugas genitais, VIN e VaIN) ou cancro e lesões cervicais (CIN, adenocarcinoma in situ ou CCU) causado pelos tipos de HPV 6, 11, 16 e 18. A eficácia da vacina em prevenir lesões ano-genitais externas provocadas por genótipos da vacina foi de 100% (IC 95% = 94-100), na análise de protocolo e de 73% (95% IC = 58-83) na análise com intenção de tratamento. A eficácia da vacina em prevenção de lesões cervicais devido aos genótipos abrangidos foi de 100% (CI 95% = 94-100) na análise de protocolo e de 55% (95% IC = 40-66) na análise com intenção de tratamento. A eficácia da vacina foi de 34% (IC 15-49 = 95%) na prevenção de lesões ano-genitais externas e 20% (IC 95% = 8-31) na prevenção de lesões cervicais devido a qualquer genótipo. O estudo FUTURE II, que também usou a vacina Gardasil, foi um estudo randomizado duplamente cego, controlado com placebo com 3 anos de follow-up em 12.167 mulheres saudáveis entre os 15 e os 26 anos de idade. O objetivo foi avaliar a eficácia da vacina na prevenção de CIN 2/3, adenocarcinoma in situ, ou CCU causados pelo HPV tipos 16 e 18. A eficácia global da vacina na prevenção de qualquer tipo de lesão de alto grau foi de 98% (IC 95% = 86-100), na análise de protocolo e 44% (IC 95% = 26-58), na análise com intenção de tratamento. (35, 39, 55)

A eficácia da vacina na prevenção de qualquer tipo de lesão de alto grau devido a qualquer genótipo de HPV foi de 17% (IC 95% = 1-31). (35, 39, 55)

Em julho de 2007, a revista *"The Lancet"* publicou os resultados preliminares de um estudo sobre a eficácia da vacinação da vacina Cervarix bivalente: *"the Papilloma Trial against Cancer in Young Adults"* (PATRICIA). Este é o maior estudo até à data. O estudo duplamente cego, que usou a vacina da hepatite como controlo, tinha um seguimento médio de 15 meses após a vacinação com a primeira dose. Foi realizado em 18.664 mulheres com idades entre os 15 e os 25 anos, de 14 países na Europa, Região da Ásia-Pacífico, América Latina e América do Norte. Em certa medida este pode ser considerado um estudo populacional, uma vez que participaram um grande número de mulheres, muitas das quais já tinham sido expostas a genótipos de HPV oncogénicos ou tiveram anormalidades citológicas. O principal objetivo foi avaliar a eficácia da vacina na prevenção de lesões pré-cancerosas associadas aos tipos de HPV 16 e 18 em mulheres que eram DNA negativas e soronegativas para HPV 16/18. Os objetivos secundários foram determinar a eficácia contra infeções persistentes causadas por HPV tipos 16 e 18 e outros tipos de HPV oncogénicos em 6 e 12 meses, bem como a segurança e imunogenicidade da vacina. (35, 55)

A eficácia da vacina na prevenção de lesões de alto grau, devidas aos tipos de HPV 16 e 18 foi de 100% (IC 95 = 74,2-100%). A nova descoberta deste estudo foi que, em lesões pré-cancerosas, vários tipos de vírus oncogénicos podem coexistir; cada lesão não contém apenas um único tipo, como se pensava anteriormente. Quando a análise da eficácia da vacina considerou apenas os tipos de vírus detetados na lesão, e não a possível presença de tipos de HPV 16 e / ou 18 em amostras cervicais colhidas nos meses anteriores, a eficácia da vacinação foi de 90,4% (IC 95% IC = 53,4-99,3). (35, 55)

Num cenário de rastreio de CCU organizado, a vacina quadrivalente profilática contra os tipos de HPV 16/18/6/11 pode reduzir substancialmente as verrugas genitais, CIN e CCU,

diminuindo o impacto económico destas patologias para a sociedade e fornecer melhorias na qualidade de vida.(51)

Estudos de eficácia devem incluir avaliações virológicas a fim de estabelecer se os casos de doença em indivíduos vacinados, são causados por diferentes tipos de HPV daqueles contidos na vacina. O uso generalizado de vacinas contendo os tipos 16 e 18 poderá levar a substituição destes como os tipos de HPV oncogénicos predominantes.(44)

Proteção cruzada

Os HPV comungam de mais de 90% das proteínas do gene L1 (que lhe confere identidade), o que configura um potencial de proteção cruzada. A produção de anticorpos específicos para todos os grupos de HPVhr foi registada, com particular destaque para o HPV 31 e 45, cujos títulos foram significativamente mais elevados.(39)

O género da família papiloma vírus humano, que pode ser oncogénico no trato genital é o Alfa papilomavírus. É importante perceber que dentro do género Alfa papilomavírus as espécies A7 e A9 são as de maior significância oncogénica.(45, 56) Os vírus pertencentes à classe A10 também são mucosotrópicos e incluem o HPV 6 e HPV 11, que são responsáveis por verrugas genitais.(45)

Os HPV's das espécies A7 e A9 são os mais comumente associados cancros do trato ano-genital. Estas espécies são mucosotrópicas, infetando a mucosa genital e em menor extensão epitélio escamoso da orofaringe. Eles são responsáveis por mais de 90% dos casos de CCU, e entre 30% a 50% de outros cancros ano-genitais (escamosos da vulva, vagina, ânus e pénis).(45)

De todos os tipos de HPV incluídos na espécie A7, o HPV 18 é o que mais se destaca, sendo particularmente propenso a persistir e iniciar cancros, e responsável por cerca de 20% dos CCU's.(45, 56)

Na espécie A9, é o HPV 16 o vírus mais vulgarmente identificado. É responsável por cerca de 50% dos casos de CCU associados a HPV, e está também associado a 10-20% dos cancros da orofaringe e, possivelmente, a cancro do esófago.(45, 56)

Com estas espécies (HPV 16 e 18) como os protótipos para especiação, os tipos 39, 45, e 59 foram caracterizados como tipos A7, tal como o HPV 18, devido à sua homologia genética. Os tipos 31, 33, 35, 52, e 58 foram caracterizados como tipos A9, como o HPV-16. Isto faz pensar numa possível proteção cruzada da vacina.(56)

Na maioria dos estudos de eficácia, a imunização com HPV 16 e HPV18 conferiu alguma proteção contra a infeção por HPVhr de outros tipos, e contra a doença atribuível a estas infeções.(35, 45)

Num ensaio piloto de uma vacina bivalente HPV16/18, a proteção significativa foi observada contra a infeção HPV45, e proteção parcial contra a infeção por HPV33. Para a vacina quadrivalente HPV 6/11/16/18, geralmente indivíduos negativos apresentaram proteção de 27% contra a nova pré-malignidade ano-genital (CIN II/III e AIS) associada a 10 tipos de HPV não incluídos na vacina.(45)

Outro estudo também demonstrou proteção cruzada contra a infecção persistente (6 meses) por HPV tipo 45 (59,9%, IC = 95% 2,6-85,2), HPV tipo 31 (36,1%, IC de 95% = 0,5-59,5) e HPV tipo 52 (31,6%, IC 95% = 3,5-51,9). A eficácia da vacina na prevenção da infecção persistente (12 meses) por 12 tipos de HPV oncogénicos não vacinais foi de 27,1% (IC 95% = 0,5-46,8).(35)

Segurança e efeitos secundários

A maior parte das vacinas são usadas em pessoas saudáveis. Por esta razão, o perfil de segurança necessário é muito mais elevado do que aquele necessário para drogas terapêuticas.(35) É importante ressaltar que, para ambas as vacinas, foram realizados estudos de segurança e imunogenicidade em crianças e adolescentes (9-15 anos) de ambos os sexos.(46)

Como indicado, as vacinas profiláticas contra o HPV utilizaram proteínas estruturais da cápside viral obtidas por recombinação genética. Este tipo de tecnologia envolve, teoricamente, um elevado nível de segurança, maior do que o já elevado perfil de segurança das vacinas inativadas.(35) As VLP's são vacinas de subunidades de proteínas não-infecciosas e, portanto, tem bons perfis de segurança.(46)

A segurança das vacinas contra o HPV foi demonstrada primeiro em modelos animais e foi depois confirmada nos estudos de fase I e II em humanos.(35, 39)

Estudos de fase I, em indivíduos com e sem infecção por HPV, confirmaram a segurança e imunogenicidade destas vacinas baseadas em VLP, administradas por via intramuscular, com ou sem adjuvante.(45)

O cumprimento com as doses previstas foi semelhante no grupo experimental e placebo, sugerindo boa tolerabilidade das vacinas profiláticas contra o HPV.(34, 35, 46)

Os eventos adversos mais comumente relacionados com a vacinação foram locais: dor transitória ligeira a moderada e eritema no local da injeção.(34, 39, 46, 54)

Em estudos controlados com placebo, a inflamação local no sítio da imunização sistémica e o mal-estar foram ligeiramente mais comuns no grupo da vacina do que com placebo, mas esta sintomatologia ligeira não levou à suspensão da vacinação.(45)

Cerca de 84% das mulheres que receberam a vacina quadrivalente relataram eventos adversos no local da injeção em comparação com 78% das mulheres no grupo placebo.(34)

Eventos sistémicos graves têm sido raros, para ambos os tipos de vacina.(34, 39) Eventos adversos graves (dor que impedia a atividade normal, áreas de edema ou rubor superiores a 50 mm, febre superior a 39,0 ° C (temperatura axilar), urticária distribuída por pelo menos quatro áreas do corpo, ou outros eventos que impedissem a realização das atividades diárias) foram relatados raramente.(54)

Os sintomas gerais mais frequentemente relatados foram fadiga, cefaleia e mialgia.(39, 54)

Estes eventos adversos foram de natureza transitória, durando no máximo 2-3 dias.

A incidência de eventos adversos não aumentou com o aumento do número de doses.(54)

A proporção de mulheres que experimentaram eventos adversos graves foi sensivelmente a mesma em vacinadas e nas que receberam placebo.(46)

Os eventos adversos após a vacinação são avaliados a partir estudos de eficácia controlados por placebo. No entanto, eventos raros só podem ser avaliados de forma eficaz através da vigilância pós-comercialização.(45) Após a implementação da vacina em muitos países de todo o mundo, têm vindo a desenvolver-se grandes estudos para investigar mudanças nos resultados clínicos mais raros ao longo do tempo, porque os efeitos a longo prazo são desconhecidos.(34)

Mais de 12 milhões de doses da vacina quadrivalente foram entregues a mulheres jovens após o licenciamento desta. De acordo com o serviço de controlo de eventos adversos da vacina, não se registaram acontecimentos raros e graves com mais frequência em recetores da vacina do que poderia ser esperado numa comunidade não vacinada com a mesma média de idades.(45)

A proporção de mulheres com instalação de novas doenças crónicas, doença autoimunes, ou outras condições não se tem mostrado maior após a vacinação.(34)

Estudos de acompanhamento de longo prazo, até 5,5 anos não encontraram nenhuma diferença no número de eventos adversos, eventos adversos graves ou doenças crónicas de início recente nos grupos vacinados, confirmando, assim, a segurança de vacinas contra o HPV.(35) As vacinas contra o HPV também parecem ser seguras na gravidez, sem aumento da frequência de resultados adversos da gravidez.(45)

O médico é crucial na monitorização a longo prazo para uma notificação efetiva e precoce dos eventos adversos associados à vacina.(44)

Em conclusão, a Gardasil® resolve uma grande necessidade médica, reduzindo as doenças ligadas ao HPV, incluindo o CCU, com uma vacina segura, imunogénica e altamente eficaz.(22)

Precauções e contraindicações

Gravidez

A vacina quadrivalente está listada pela FDA como uma droga de categoria B, no caso de gravidez.(34)

Embora as mulheres inscritas em ensaios clínicos tenham sido incentivadas a utilizar métodos de controlo de natalidade confiáveis, muitas engravidaram durante os estudos.(46)

No geral, não houve diferença resultados, incluindo anomalias congénitas, durante a gravidez entre as vacinadas com vacinas VLP e o controlo.(46)

Uma análise externa de anomalias congénitas em fetos de mães que receberam a vacina quadrivalente mostrou que o padrão de anormalidades observado foi consistente com o da população em geral. A proporção de mulheres com nados-vivos, dificuldades no parto,

abortos espontâneos, e óbitos fetais tardios foi semelhante entre os grupos da vacina e placebo.(34)

Apesar de não terem tido efeitos teratogénicos durante os estudos, as vacinas não estão indicadas durante a gravidez.(39) Mesmo não sendo provável que haja qualquer consequência para a gravidez, mulheres que engravidem no decurso da vacinação devem atrasar a 2ª ou 3ª dose para depois do parto, sem ultrapassar o prazo de 1 ano na toma das 3 doses.(39, 45)

Mulheres imunodeprimidas

A vacinação de mulheres imunodeprimidas com HIV não é uma contraindicação para a vacina contra o HPV. No entanto, o efeito de imunossupressão na imunogenicidade da vacina ainda não é conhecido, por conseguinte, a eficácia da vacina pode ser muito baixa ou inexistente nestas mulheres.(48)

O impacto da vacinação profilática no CCU e na redução dos custos com doenças provocadas pelo HPV

Embora diversos ensaios clínicos de fase de II e III tenham demonstrado uma elevada eficácia da vacina profilática, é difícil prever o efeito exato da vacinação sobre a incidência de lesões pré-cancerosas e cancro invasivos na comunidade, em particular quando a vacinação pública é fornecida ao lado de um serviço de rastreio cervical de alta qualidade.(57)

As potenciais reduções na doença e a relação custo-benefício das vacinas contra o HPV podem ser avaliadas através de modelos matemáticos que combinam fatores conhecidos,(58) como a prevalência e custo de doenças, a eficácia da vacina, a duração da imunidade induzida pela vacina, a faixa etária das mulheres sujeitas a vacinação, a frequência de acompanhamento no rastreio do CCU e a idade em que este é iniciado.(58, 59)

A eficácia real da vacinação contra o HPV na população feminina também dependerá dos níveis de cobertura da vacina e da conformidade em concluir todas as doses da vacina.(59) A vacinação de homens em adição à de mulheres pode continuar a reduzir a incidência dos cancros cervicais,(58) no entanto, o valor acrescido da vacinação masculina para tentar melhorar a imunidade de grupo e reduzir ainda mais a malignidade por HPV nas mulheres é desconhecido. Os modelos matemáticos sugerem que, se a cobertura da vacinação contra o HPV nas mulheres for superior a 70%, a vacinação masculina traz poucas vantagens adicionais.(57)

Várias publicações têm utilizado esta abordagem e chegaram a conclusões semelhantes em relação ao custo-benefício de uma vacina contra o HPV para prevenir o CCU. No entanto, estes modelos não incluem reduções de cancro ano-genitais não cervicais e

orofaríngeos associados ao HPV, que podem ocorrer com a administração generalizada de uma vacina contra o HPV. (58)

Vários estudos baseados em modelos matemáticos mostram um nível elevado de ganho de saúde pública, na maioria dos países, com a prevenção de malignidade em mulheres através da vacinação contra o HPV. (57, 60) Estes estimam que com uma cobertura de 90% da população as vacinas Gardasil® e Cervarix®, como contêm VLP para os HPV 16 e 18, poderão baixar em 70% a incidência de CCU, 50% as lesões de alto grau (CIN II-III e Adenocarcinoma *in situ*) e 25% as lesões de baixo grau. (39)

A Gardasil® tem um espectro de ação mais vasto que a Cervarix®, porque contém também VLP dos HPV 6 e 11, conferindo uma proteção suplementar de 10 % das lesões de baixo grau e 90% caso das verrugas genitais. A Gardasil® demonstrou também ser eficaz na prevenção das lesões da orofaringe, vulva e vagina. (39)

É possível que a Cervarix® possa ser eficaz na prevenção das lesões da vulva e vagina, o que não está demonstrado. (39)

No Reino Unido, Kohli et al. realizaram uma análise de coorte para estimar o impacto da vida da vacina profilática contra HPV 16/18 sobre a carga de doenças do colo do útero no Reino Unido, de acordo com diferentes cenários. (57)

Eles estimaram que uma redução de 70% da prevalência de lesões cervicais de alto grau e uma redução de 76% nos casos de CCU e mortes seria vista numa coorte de pré-adolescentes de 12 anos de idade, se fosse alcançada uma cobertura de 100%. Se a vacinação não ocorresse até aos 18 anos, o efeito preventivo da vacinação na população seria diminuído. Além disso, haveria uma queda proporcional do ganho para a saúde da população, com uma cobertura vacinação reduzida (ver Tabela 7). (57)

Tabela 7: Impacto da vacinação combinada com um programa de rastreio de CCU na redução de CIN 2 e 3, CCU e mortes devidas a cancro, com diferentes cenários de cobertura vacinal. (57)

Scenario	Reduction in CIN2/3 (%)	Reduction in cervical cancers (%)	Reduction in cancer deaths (%)
Age 10 years at vaccination with high coverage	70.2	76.0	76.1
Age 18 years at vaccination with low coverage	54.5	66.0	63.9
80% vaccine coverage	53.1	60.8	60.9

Com uma cobertura da vacinação contra HPV de 100%, o número de resultados anormais em citologias, testes diagnósticos, biópsias e colposcopias poderia cair para metade (ver Tabela 9) levando assim a uma redução substancial da morbilidade e da ansiedade associada ao rastreio cervical.(57)

Tabela 8: Impacto da vacinação nos resultados de uma coorte de 376,385 pré-adolescentes do sexo feminino com 12 anos de idade vacinadas (e não vacinadas) no Reino Unido.(57)

Scenario	Abnormal cervical cytology	Colposcopies	Treated CIN lesions
No vaccine	124,701	68,957	26,773
100% vaccination coverage	59,411	31,160	10,876
Reduction due to vaccine (%)	52.4	54.8	59.4

Adesão/ grau de cumprimento das jovens à vacinação contra o HPV no Centro de Saúde da Covilhã

A introdução da vacina contra infeções por HPV no PNV foi aprovada em 20 de Março de 2008.

A 27 de Outubro do mesmo ano teve início a vacinação universal de rotina com a vacina HPV. Sendo uma medida tão recente, existe uma carência de estudos realizados a seu respeito, como tal, é importante conhecer a adesão / grau de cumprimento das jovens à vacinação contra o vírus do papiloma humano no Centro de Saúde da Covilhã (CSC).

Pretende-se através da recolha de dados, junto da Unidade de saúde pública do CSC, e da consulta dos registos clínicos existentes no centro de saúde, verificar a evolução da adesão à vacina, desde 27 de Outubro de 2008, entrada da vacina no Plano Nacional de Vacinação, até 31 de Dezembro de 2012.

A amostra do estudo serão todas as jovens inscritas no CSC nascidas entre 1992 (campanha de vacinação) e 1999.

Ao longo deste capítulo serão abordadas as seguintes questões:

1. Qual é a adesão/ grau cumprimento das jovens à vacinação contra o HPV no CSC?
2. Que medidas foram adotadas pelo CSC para explicar às jovens a importância da vacinação e promover a adesão à mesma?
3. Como é que estas jovens são convocadas?; Quantas jovens de 13 anos recorrem ao centro de saúde para serem vacinadas?
4. Quantas abandonam a vacinação com o esquema vacinal incompleto?
5. Como é que o centro de saúde lida com os casos de não adesão e incumprimento?
6. Como se pode atuar de modo a melhorar a adesão à vacinação?

A vacinação universal de rotina com a vacina HPV foi aplicada às jovens que fizeram 13 anos de idade, e iniciou-se com as jovens nascidas em 1995 que completaram 13 anos de idade em 2008.

Esta foi acompanhada, em 2009, 2010 e 2011, por uma campanha de vacinação dirigida às jovens que completavam 17 anos de idade naqueles anos civis (coortes de jovens nascidas em 1992, 1993 e 1994).

A Campanha teve por finalidade abranger, num curto espaço de tempo, as coortes que apresentavam maior risco de infeção por HPV mas que ainda tinham uma elevada probabilidade de beneficiar com a vacinação, tendo como objetivo a obtenção de coberturas vacinais de, no mínimo, 85%.

Quer na campanha, quer na vacinação de rotina, as jovens inscritas no CSC são convocadas por carta que vai para o domicílio. Para além disso, aproveita-se, de forma oportunista, qualquer ida da jovem ao centro de saúde para a informar que se deve dirigir à sala de vacinas. Aquando do contato junto do administrativo, surge, no caso de não ter o esquema vacinal completo, um alerta no sistema informático “*Sinus*” e a jovem é avisada por este que tem de efetuar a vacina, sendo a partir daí devidamente orientada.

Nos casos de não adesão é enviada uma 2ª convocatória por carta, se ainda assim não comparecer é feito um telefonema para o domicílio da utente, pela enfermeira de família, para a convocar.

Aquando da administração da vacina, as jovens são informadas de alguns aspetos importantes acerca da mesma. Os ensinamentos incluem informações cruciais sobre a vacina, tais como o facto de esta não proteger contra todos os tipos de HPV que causam CCU, de não ter eficácia se já existirem infeções provocadas pelos génotipos incluídos na vacina e de não proteger contra outras infeções sexualmente transmissíveis. É ainda referido que, dois anos depois do início da vida sexual, deve iniciar-se o rastreio do CCU, que também funciona no CSC, e que caso ocorram reações adversas devido à administração da vacina deverá informar-se o serviço onde se realizou a vacinação.

Uma outra oportunidade para esclarecer dúvidas e incentivar a adesão à vacinação surge no contexto da consulta de adolescentes, uma consulta aberta, que funciona no CSC na segunda e na última quarta-feira de cada mês.

No CSC, fazem-se várias abordagens de sensibilização sobre a importância da vacinação: sobretudo nas consultas de vigilância, pela equipa multidisciplinar (constituída pela enfermeira e médico de medicina familiar), informando também a mãe quando esta se encontra a acompanhar; pela enfermeira de saúde pública sempre que se dirigem à sala de vacinas (mesmo quando fazem outra vacinação); pela equipa da consulta de adolescentes quando as utentes frequentam esta consulta; nas sessões de educação para a saúde que se fazem nas escolas e também por panfletos que se distribuem no CSC e nas escolas.

Com o objetivo de avaliar a adesão/grau de cumprimento das jovens à vacinação contra o HPV no CSC, foi feita uma recolha de dados que será aqui apresentada recorrendo a gráficos de forma a permitir uma melhor interpretação.

Os dados relativos à 1ª, à 2ª e à 3ª dose da vacina, serão apresentados por ano de vacinação (2008, 2009, 2010, 2011 e 2012).

Relativamente ao primeiro ano de vacinação, 2008, em que foi vacinada a coorte de jovens nascidas em 1995, verificou-se que do total de jovens convocadas (n=225), 214 (95.1%) aderiram à vacinação tendo feito a primeira dose da vacina. Destas, 211 (93.8%) fizeram a 2ª dose da vacina, no entanto, apenas 207 jovens (92.0%) completaram o esquema vacinal com a terceira dose. (Gráfico 1)

Estes resultados demonstram uma diminuição da adesão de dose para dose e observa-se que 4.9 % das jovens convocadas à vacinação não aderiram, e 3.1% das que iniciaram o esquema não o completaram.

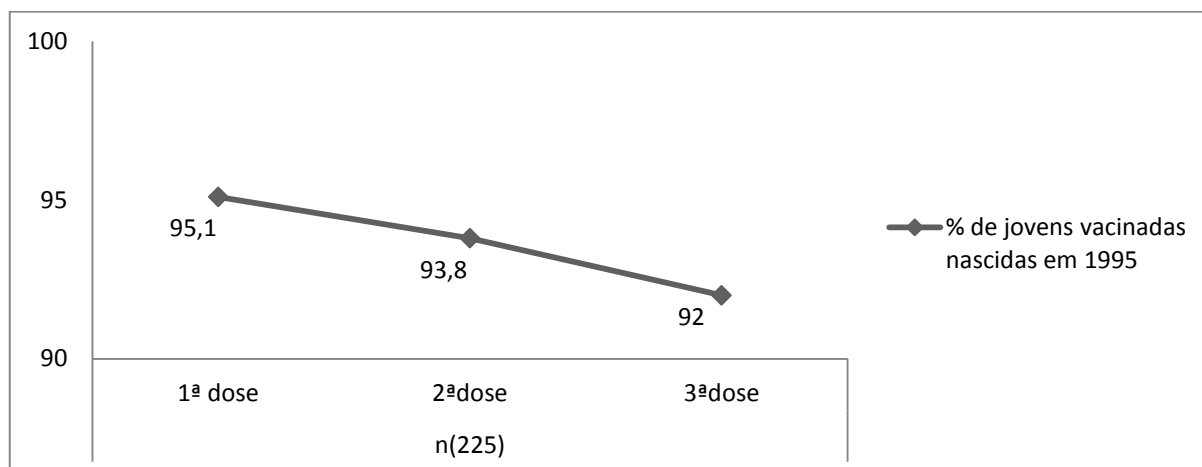


Gráfico 1: Adesão à 1ª, 2ª e 3ª dose da vacina do HPV no CSC no ano de 2008, relativamente às jovens nascidas em 1995

No ano de 2009, em que foram vacinadas as jovens nascidas em 1996 e 1992 (este último, no âmbito da campanha de vacinação), podémos observar que no grupo das jovens nascidas em 1996 (n=214), 201 (93.9%) fizeram primeira dose da vacina e 201 (93.9%) fizeram a 2ª dose. Somente 192 destas jovens (89.7%) completaram o esquema vacinal com a terceira dose da vacina. (Gráfico 2)

Do total de jovens nascidas em 1992 (n=236), 209 (88.6%) aderiram à vacinação e destas, 204 (86.4%) fizeram a 2ª dose da vacina, no entanto, apenas 196 jovens (83.1%) completaram o esquema vacinal com a terceira dose. (Gráfico 2)

Das jovens convocadas nascidas em 1996, 6.1% não aderiram à Gardasil, e das que aderiram 4.2% não completaram o esquema de vacinação. Enquanto nas nascidas em 1992, que foram repescadas pela campanha, 11.4% não aderiram, e 5.5% das que iniciaram o esquema não o completaram.

Verifica-se assim que as percentagens de adesão e cumprimento da vacinação foram mais baixas no grupo da campanha do que no grupo da vacinação de rotina. O objetivo de obtenção de coberturas vacinais de, no mínimo, 85% no grupo de vacinação de campanha, proposto pela Circular Normativa N°: 25/DSCS/DPCD da DGS, não foi, mais uma vez, cumprido.

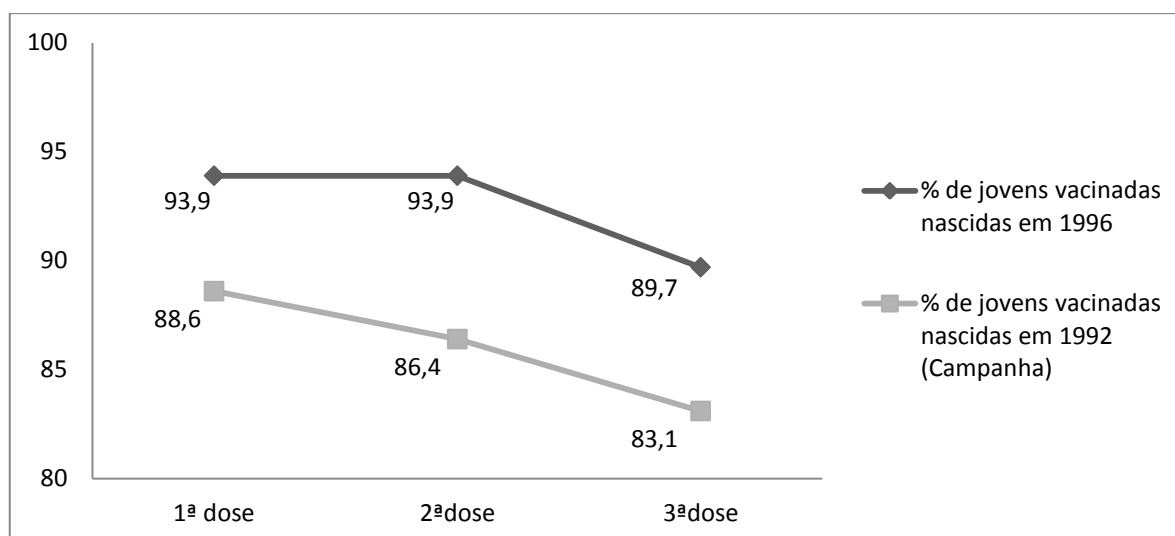


Gráfico 2: Adesão à 1ª, 2ª e 3ª dose da vacina do HPV no CSC no ano de 2009, relativamente às jovens nascidas em 1996 e 1992 (Campanha de vacinação)

Em 2010 decorreu a vacinação das jovens nascidas em 1997 e em 1993, sendo que neste último decorria a campanha de vacinação.

No primeiro grupo, foram convocadas 232 jovens. Destas, 220 (94.8%) fizeram primeira dose da vacina, 217 (93.5%) fizeram a segunda e somente 213 (91.8%) completaram o esquema vacinal com a terceira dose da vacina. (Gráfico 3)

Já no grupo das jovens nascidas em 1993 (n=232), 208 (89.7%) fizeram primeira dose da vacina, 205 (88.4%) fizeram a 2ª dose e apenas 195 (84.1%) completaram o esquema vacinal. (Gráfico 3)

Os resultados demonstram uma diminuição da adesão de dose para dose. No primeiro grupo 5.2% das convocadas não aderiram ao esquema vacinal, e 3% das que aderiram não completaram o esquema e no segundo, 10.3% não aderiram à Gardasil, e das que aderiram 5.6% não completaram o esquema de vacinação.

Verifica-se, mais uma vez, que as percentagens de adesão e cumprimento da vacinação foram mais baixas no grupo da campanha do que no grupo da vacinação de rotina realizada neste ano. Apesar de o objetivo da cobertura vacinal de 85% no grupo de vacinação de campanha não ter sido cumprido, este foi o ano em que o CSC esteve mais perto de o atingir.

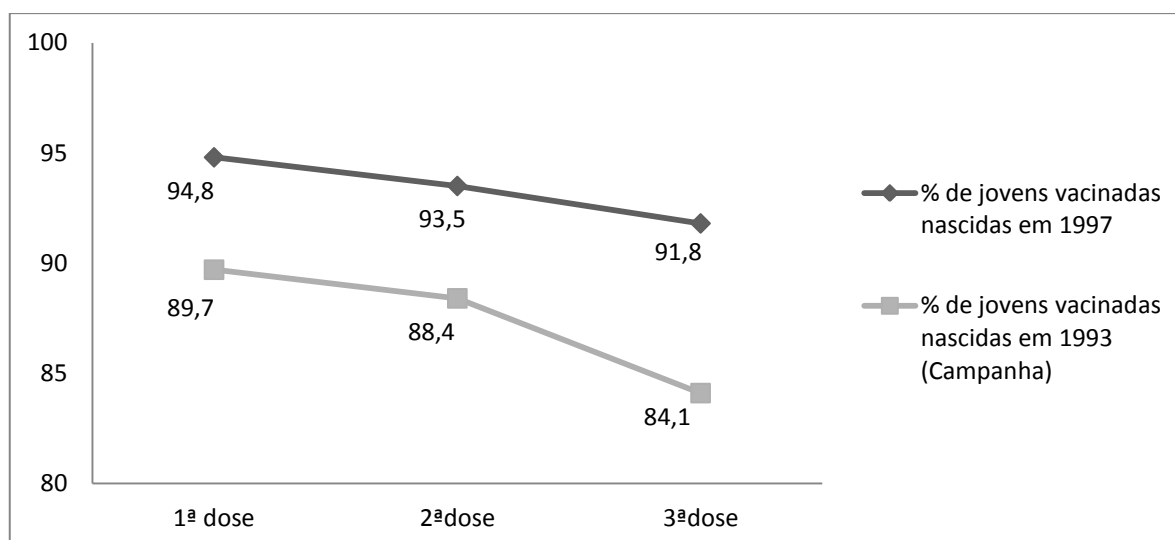


Gráfico 3: Adesão à 1ª, 2ª e 3ª dose da vacina do HPV no CSC no ano de 2010, relativamente às jovens nascidas em 1997 e 1993 (Campanha de vacinação)

Em 2011 decorreu a vacinação das jovens nascidas em 1998 e em 1994 (campanha de vacinação).

Verifica-se que do total de jovens nascidas em 1998, convocadas para a vacinação (n=229), 204 (89.1%) aderiram à vacinação tendo feito a primeira dose da vacina. Deste grupo, 200 (87.3%) fizeram a 2ª dose da vacina, no entanto, apenas 187 jovens (81.7%) completaram o esquema vacinal com a terceira dose. (Gráfico 4) De outra forma, conclui-se que 10.9% das jovens convocadas à vacinação não aderiram, e 7.4% das que iniciaram o esquema não o completaram.

Das jovens nascidas em 1994, (n=230), 202 (87.8%) fizeram primeira dose da vacina e 197 (85.7%) fizeram a segunda dose. Somente 190 destas jovens (82.6%) completaram o esquema vacinal com a terceira dose da vacina, ou seja, 12.2% das convocadas não aderiram ao esquema vacinal, e 5.2% das que aderiram não completaram o esquema. (Gráfico 4)

Neste ano, apesar da percentagem de adesão ser, mais uma vez, maior no grupo da vacinação de rotina, o cumprimento do esquema vacinal foi maior no grupo das jovens repescadas pela campanha de vacinação, sendo este o único ano onde se verificou esta tendência. (Gráfico 4)

Mais uma vez, o objetivo de obtenção de coberturas vacinais de 85% no grupo de vacinação de campanha, não foi cumprido.

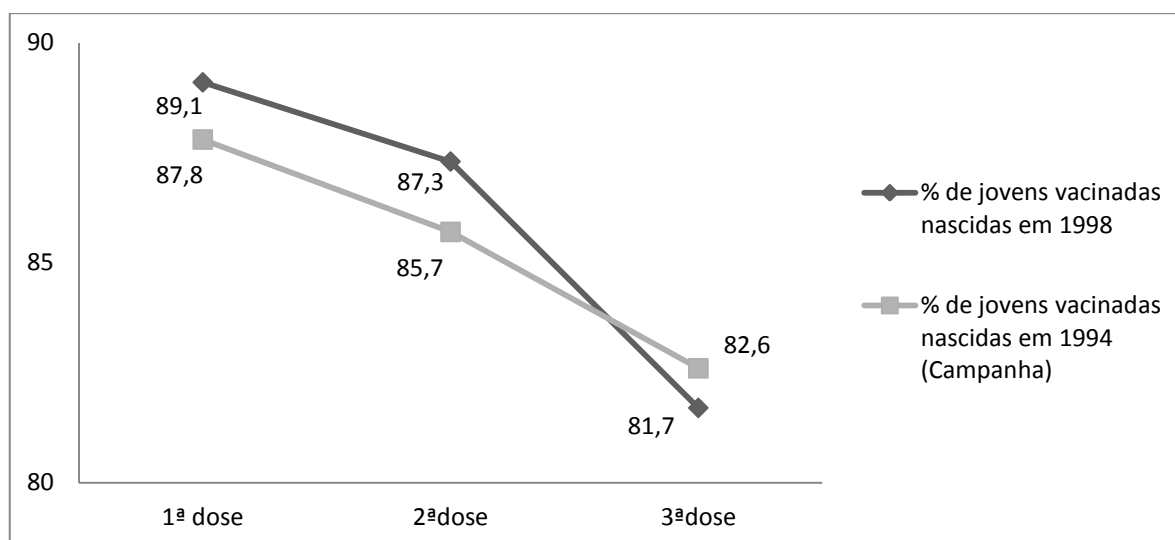


Gráfico 4: Adesão à 1ª, 2ª e 3ª dose da vacina do HPV no CSC no ano de 2011, relativamente às jovens nascidas em 1998 e 1994 (Campanha de vacinação)

No grupo das jovens nascidas em 1999, convocadas para a vacinação no ano de 2012, (n=242), 205 (84.7%) fizeram primeira dose da vacina e 193 (79.8%) fizeram a 2ª dose. Somente 148 destas jovens (61.2%) completaram o esquema vacinal com a terceira dose da vacina. (Gráfico 5)

Mais uma vez, os resultados demonstram uma diminuição da adesão de dose para dose. Das jovens convocadas 15.3% não aderiram à Gardasil, e das que aderiram 23.5% não completaram o esquema de vacinação.

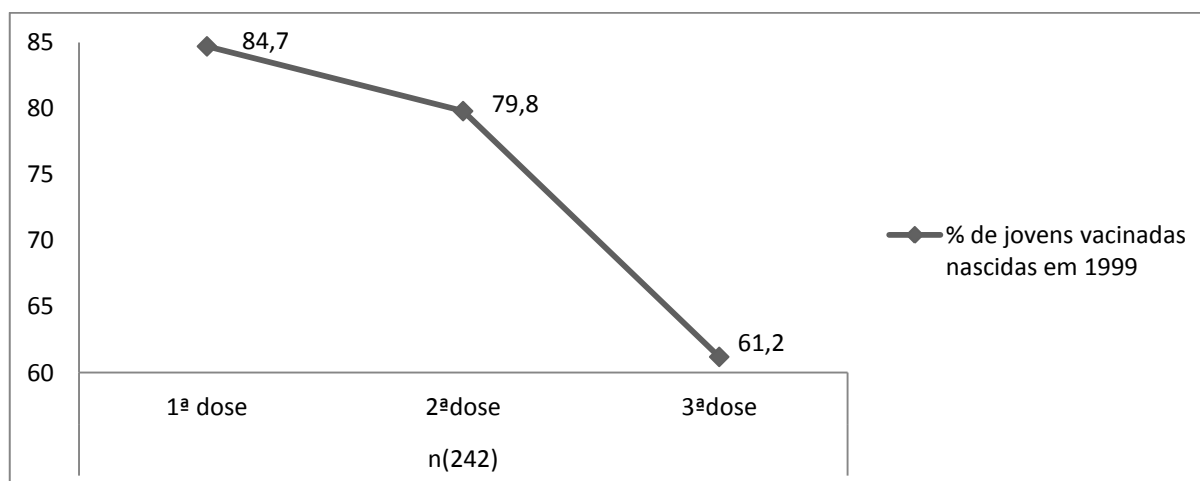


Gráfico 5: Adesão à 1ª, 2ª e 3ª dose da vacina do HPV no CSC no ano de 2012, relativamente às jovens nascidas em 1999

Após esta análise, conclui-se que o ano de 2008, ano em que a vacina entrou para o plano nacional de vacinação, teve os melhores resultados relativamente à adesão e cumprimento do esquema vacinal. Por outro lado, foi no ano 2012 que se verificaram os resultados mais baixos. (Gráfico 6)

Do ano de 2008 para o ano de 2012 verifica-se uma diferença de aproximadamente 11% na adesão à vacinação, e uma diferença superior a 30% no grau de cumprimento

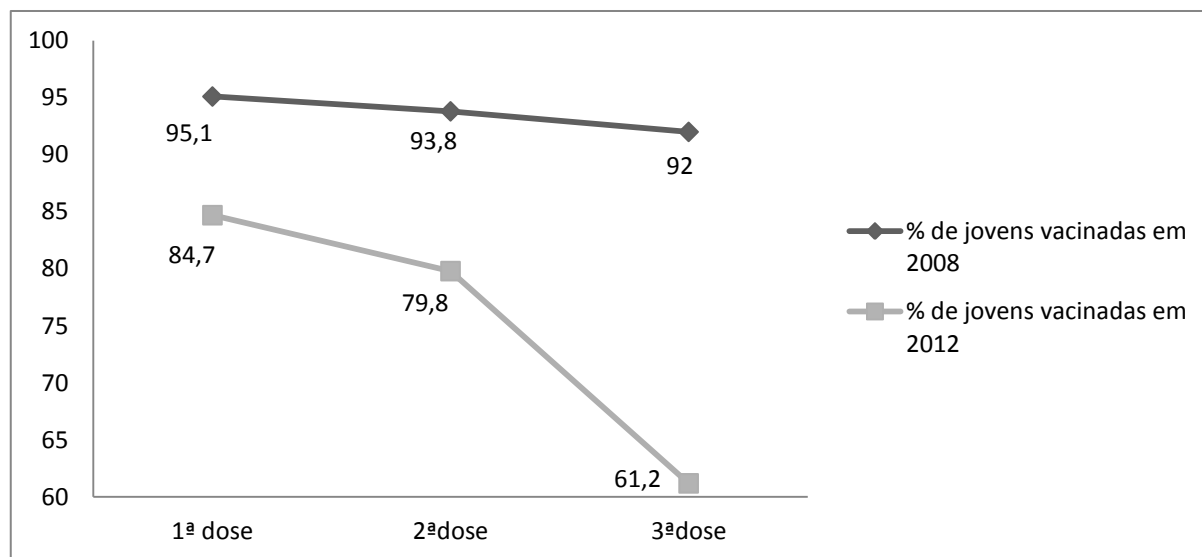


Gráfico 6: Comparação da adesão e grau de cumprimento no ano de 2008 e de 2012

Concluindo, podemos constatar que ao longo dos 5 anos em que decorreu a vacinação contra o HPV houve uma tendência para o aumento do incumprimento do esquema. Os dados relativos ao último ano (2012) são especialmente preocupantes verificando-se que quase 40% das jovens convocadas não completaram o esquema vacinal. (Gráfico 7)

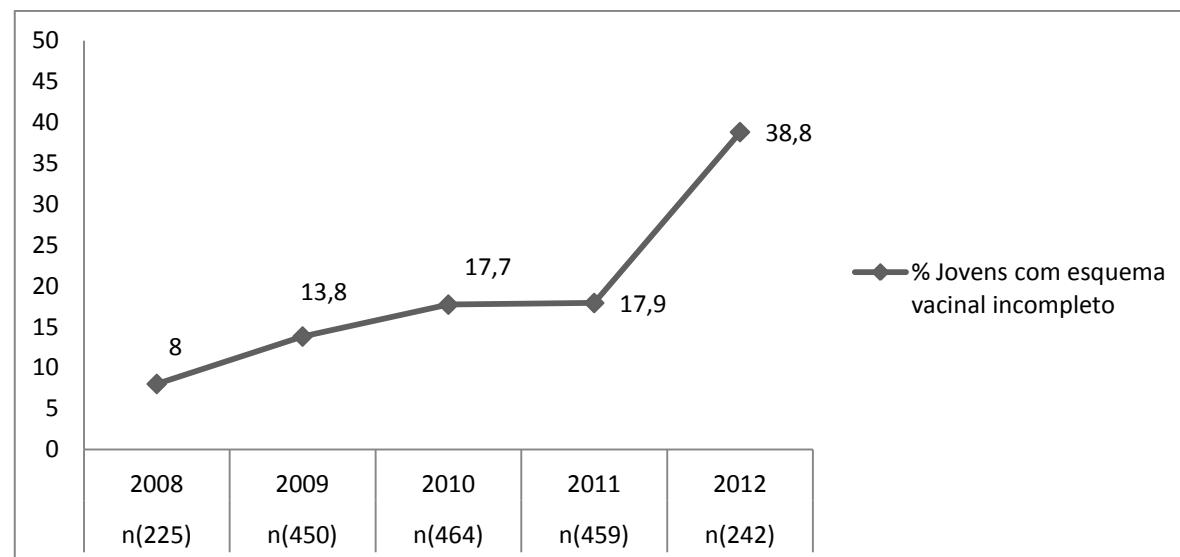


Gráfico 7: Variação das percentagens das jovens com o esquema vacinal incompleto de 2008 a 2012

Como foi referido anteriormente, a consulta de adolescentes do CSC é também utilizada como uma ferramenta para promover a adesão e o cumprimento da vacinação.

Nesta consulta estão inscritas 191 jovens nascidas entre 1992 e 1999 e cerca de 75.9% destas têm o esquema vacinal completo. Dentro das que não completaram o esquema sabe-se que algumas vieram transferidas sem a vacina de outros centros de saúde do país, ou de países estrangeiros. Existe ainda um 3º grupo, do qual não existem dados de vacinação. Por ser uma consulta aberta, é possível fazer-se inscrições esporádicas na consulta de adolescentes, pelo que se as utentes não se fizerem acompanhar do cartão de vacinas não temos acesso aos seus dados de vacinação, podendo estas estar ou não vacinadas. (Tabela 10)

Tabela 9: Cumprimento da vacinação contra o HPV entre as jovens, nascidas entre 1992 e 1999, inscritas na consulta de adolescentes do CSC.

Jovens inscritas na consulta de adolescentes		Esquema completo		Esquema incompleto		Sem dados de vacinação	
	Total	Nº	%	Nº	%	Nº	%
	191	145	75.9	20	10.5	26	13.6

Não existe muita literatura sobre a adesão da população saudável à vacinação, mas sabe-se que o facto de esta ser aplicada em três doses consecutivas pode ser um dos fatores a ter em conta quanto à desmotivação das jovens, pelo que se torna imprescindível a realização de campanhas de sensibilização para esta problemática junto dos grupos de risco.

Os pais, os profissionais de saúde e de educação são as pessoas que mais podem influenciar a mudança de comportamento das jovens em relação à vacinação contra o HPV, daí ser tão importante aumentar o nível de informação, sobre esta matéria junto destes grupos.

Fatores como a falta de conhecimento dos pais sobre o HPV, a relutância destes em discutir sexualidade com as filhas, a negação de que estas se tornarão sexualmente ativas e portanto, em risco de contrair HPV, ou a expressa preocupação que as adolescentes vacinadas possam vir a adotar comportamentos sexuais mais arriscados, fazem com que alguns pais se oponham à vacinação das adolescentes, e portanto, funcionam como barreiras à adesão da vacinação contra o HPV. Deste modo, a educação parental tem uma suma importância, pois fortalece o conhecimento e faz com que os pais passem a aceitar e solicitar a vacinação das suas filhas.(61, 62)

As iniciativas educacionais direcionadas para os profissionais de saúde devem, sobretudo, fornecer-lhes as ferramentas necessárias para lidar com as preocupações e esclarecer as dúvidas dos pais, para que estes possam, de forma elucidada, orientar e sensibilizar as suas filhas para problemática do HPV.(61)

Estudos realizados em diferentes países avaliaram os conhecimentos e atitudes sobre HPV e vacinação entre as adolescentes e os pais.(47)

Estes, geralmente, sabiam pouco sobre o HPV, mas, uma vez informados sobre este vírus e as patologias a que está associado, a maioria apoiou a distribuição de uma vacina

preventiva, desde que eficaz e segura. Assim, é necessário um programa de informação abrangente para permitir uma escolha informada.(47)

A Campanha de Guilford County contra o HPV, realizada na Carolina do Norte criou um modelo para as escolas, estabelecendo parcerias entre as escolas locais e os centros de saúde intitulado “Não espere...Eduque!”, que reuniu pais, enfermeiros, educadores e membros da direção das escolas com o objetivo de melhorar os conhecimentos dos grupos de risco sobre a importância da vacinação contra o HPV, através de sessões de educação para a saúde.(63)

Todos os grupos alvo foram inquiridos antes e depois das sessões e em todos se notou um aumento substancial dos conhecimentos e também uma mudança de atitude no sentido positivo em relação à vacinação.(63)

Entre os membros do staff das escolas secundárias passou a existir a convicção de que os programas para a educação sobre o HPV e sua vacinação, desempenham um papel de suma importância na informação e orientação das jovens sobre esta temática. Estes garantiram que após as sessões de educação se sentiam confortáveis para ajudar as jovens se fossem por elas abordados quanto a estas questões.(63)

Foi em relação aos pais que se notou a maior diferença entre o antes e o depois das sessões, sendo que a maioria deles afirmou apoiar a vacinação.(63)

Wetzel et al. desenvolveram uma sessão de educação para a saúde, sobre o HPV e suas patologias associadas, onde foram distribuídos folhetos informativos, com fotografias. As frases eram de fácil leitura de forma a poderem ser lidas pelos níveis de ensino mais baixos. A sessão tinha a duração de 15 minutos. Foi apresentada em salas de aulas e os alunos responderam a inquéritos sobre HPV antes e depois da sessão.(64)

Os resultados demonstram que os conhecimentos sobre o HPV aumentaram de 63% para 87% após a ação de formação e demonstram, também, que os jovens acharam a sessão um mecanismo para melhorarem os seus conhecimentos.(64)

Os resultados de um estudo húngaro demonstraram que o baixo nível de conhecimento das adolescentes sobre HPV e a vacinação levaram os autores a conduzir uma sessão de educação para a saúde, de forma a determinar o seu impacto no aumento do conhecimento das adolescentes sobre o HPV.(65)

A seguir à formação detetou-se uma maior consciencialização acerca da relação entre a infeção por HPV e o CCU e o conhecimento da existência de Vacinação contra o HPV.(65)

Todos os estudos acima referidos demonstram que as intervenções de educação representam uma forma simples e eficaz, de promover o aumento da adesão à vacinação, portanto proponho que no CSC se impulsione a realização de sessões de educação para a saúde.

A realização de palestras em horário pós laboral, com sessões abertas a toda a comunidade, particularmente pais e encarregados de educação, pode ser útil, e é uma forma de atingir o maior número de pessoas possível. Para aumentar o número de participantes nas sessões, estas deveriam ser promovidas através de campanhas publicitárias.

É extremamente importante que os profissionais de saúde se empenhem na realização destas sessões, na persecução do objetivo maior que é a alteração do comportamento das jovens em relação à vacinação contra o HPV.

Assim, sessões de esclarecimento para profissionais de saúde, desde estudantes de saúde, médicos e enfermeiros de todo o CSC seriam úteis para aumentar e uniformizar o conhecimento sobre o HPV neste grupo, de forma a prepará-lo para transmitir informações e preparar sessões para as jovens.

Será igualmente importante conseguir a participação dos alunos de medicina e enfermagem nesta área, integrando os seus trabalhos no programa de saúde escolar.

Futuras Sessões de educação para a saúde, a decorrer no próprio CSC, são necessárias para os grupos de jovens que não cumprem a vacinação, sendo que uma breve sessão de educação pode ser suficiente para fornecer as informações necessárias sobre HPV e vacina contra o HPV.

Quanto maior for a informação sobre o HPV, maior será a mudança de comportamento das adolescentes em relação ao mesmo, pois o desconhecimento sobre este assunto impede as jovens de tomarem as atitudes corretas.

As intervenções de educação realizadas nas escolas, básicas e secundárias, das freguesias pertencentes ao concelho da Covilhã, servidas pelo CSC também são muito importantes, pois divulgam a informação a pré-adolescentes que irão ser submetidas à vacinação, e que nessa altura, estarão esclarecidas e compreenderão a importância de cumprirem o esquema vacinal de acordo com as normas. Dado o importante papel dos professores, pais e encarregados de educação, no esclarecimento e acompanhamento das jovens, estas sessões devem ser igualmente dirigidas a este grupo, de forma a garantir o seu envolvimento na promoção da adesão à vacinação.

Todas as sessões devem ser cativantes e interativas, devendo basear-se numa apresentação em PowerPoint sobre o HPV e vacinação contra este vírus, onde conste informação sobre o papel do HPV na transmissão de doenças, doenças associadas à infeção por HPV e recomendações sobre as vacinas: dosagens, eficácia e segurança e distribuição de folhetos informativos após cada sessão.

Para que estas sessões tenham sucesso é necessário avaliar a clareza e acessibilidade informação transmitida e avaliar quais os resultados obtidos no aumento do conhecimento sobre HPV.

As sessões de educação para a saúde podem ser importantes oportunidades para fazer aconselhamento clínico individual.

A divulgação de informação adequada e de fácil interpretação, nos meios de comunicação social locais pode também ser útil pois, apesar de existirem folhetos e textos informativos contendo informações sobre o HPV na Internet, estes nem sempre são apropriados para as adolescentes.

Outra medida que pode vir a aumentar a adesão à vacinação é a convocação faseada das adolescentes. As convocações por carta deviam-se fazer acompanhar por um folheto

informativo sobre o HPV que contivesse informação sobre o vírus, o seu modo de transmissão, fatores de risco, as patologias que provoca e recomendações sobre a vacina: dosagens, eficácia e segurança.

Este deveria ser ilustrado com esquemas explicativos e fotografias das lesões provocadas pelo HPV, de modo a fazer com que as jovens tenham noção do impacto que a infeção pelo HPV pode trazer para as suas vidas, aumentando a afluência à vacinação.

Dado que o risco de infeção por HPV aumenta com a idade, com a consequente diminuição da eficácia da vacina, devem ser feitos todos os esforços para que as jovens sejam vacinadas nos anos civis respetivos e com o esquema recomendado (3 doses em 6 meses).

No entanto, as jovens que não se vacinam na idade recomendada, ainda podem iniciar o esquema até aos 18 anos de idade, inclusive,(25) pelo que o CSC deve continuar a convocá-las até esta idade.

Por último, e uma outra situação que ainda não foi aqui abordada, é a das jovens de rua ou jovens institucionalizadas que estão particularmente vulneráveis à aquisição de IST's. Estas jovens são menos propensas a ter acesso a cuidados de saúde preventiva, sendo portanto mais improvável que alcancem o programa de vacinação existente.(62) O CSC poderá empreender um reconhecimento no terreno destes casos sociais, fornecendo-lhe não só a vacina mas também ensinamentos de saúde relativos à prevenção de IST's e de comportamentos de risco.

Reconhecendo o mérito das importantes medidas adotadas pelo CSC, nomeadamente o alerta emitido pelo sistema informático "*Sinus*" quando a utente com o esquema vacinal incompleto se dirige ao seu módulo para tratar qualquer assunto, a consulta de adolescentes, a sensibilização para o HPV e suas patologias associadas quer no módulo pela enfermeira e médico de família, quer no momento de vacinação, entre outras, devem ser mantidas pois irão contribuir, paulatinamente, para o aumento da adesão/ grau de cumprimento das jovens à vacinação contra o HPV no CSC.

Conclusão:

O HPV é o fator etiológico de diversas patologias, que são muito prevalentes e, como tal, caracterizam altas taxas de morbilidade e mortalidade em todo o mundo, representando elevados custos para as sociedades.

A infeção persistente com os tipos de HPVhr é considerada um passo obrigatório e um fator causal no desenvolvimento de CCU, o 2º cancro mais comum nas mulheres em todo o mundo. Assim sendo é muito importante que se aposte na prevenção da infeção por HPV e consequentemente na prevenção do CCU.(37)

A prevenção primária através da vacinação, e a prevenção secundária através do rastreio do CCU são duas estratégias ótimas para a redução da incidência e mortalidade por esta patologia.(37, 62)

Espera-se que a vacinação ofereça uma forma custo-efetiva de reduzir significativamente a morbilidade e mortalidade dos cancros ano-genitais e papilomatose respiratória recorrente, bem como as cargas emocional e económica de citologias anormais e verrugas genitais.(37)

A implementação desta medida profilática como uma intervenção de saúde pública é complexa e depende da perceção da relevância da vacinação contra o HPV e do seu impacto na saúde das populações.(38, 61)

A vacinação de adolescentes representa desafios únicos. Os adolescentes muitas vezes não visitam o seu médico de família por rotina e a vacinação contra o HPV requer 3 visitas durante um período de 6 meses.(61, 62)

O PNV inclui a Gardasil, uma vacina que protege contra a infeção pelos tipos de HPV mais comumente associados a doença e os resultados de ensaios clínicos de fase II e III sugerem que esta é segura, altamente imunogénica e eficaz na prevenção de infeções persistentes, assim como patologias associadas a HPV.(37, 62)

Os dados recolhidos no CSC sobre a vacinação entre 2008 e 2012 demonstraram que no primeiro ano de vacinação, 2008, em que foi vacinada a coorte de jovens nascidas em 1995, do total de jovens convocadas, 95.1% aderiram à vacinação tendo feito a primeira dose da vacina. Destas, 93.8% fizeram a 2ª dose da vacina, no entanto, apenas 92.0% das jovens completaram o esquema vacinal com a terceira dose.

No ano de 2009, em que foram vacinadas as jovens nascidas em 1996 e 1992 (no âmbito da campanha de vacinação), podemos observar que no grupo das jovens nascidas em 1996 93.9% fizeram primeira dose da vacina e 93.9% fizeram a 2ª dose. Somente 89.7% destas jovens completaram o esquema vacinal com a terceira dose da vacina.

Em 2010 decorreu a vacinação das jovens nascidas em 1997 e em 1993, sendo que neste último decorria a campanha de vacinação.

No primeiro grupo, foram convocadas 232 jovens. Destas 94.8% fizeram primeira dose da vacina, 93.5% fizeram a segunda e somente 91.8% completaram o esquema vacinal com a terceira dose da vacina.

Já no grupo das jovens nascidas em 1993, 89.7% fizeram primeira dose da vacina, 88.4% fizeram a 2ª dose e apenas 84.1% completaram o esquema vacinal.

Em 2011 decorreu a vacinação das jovens nascidas em 1998 e em 1994 (campanha de vacinação).

Verifica-se que do total de jovens nascidas em 1998, convocadas para a vacinação 89.1% aderiram à vacinação tendo feito a primeira dose da vacina. Deste grupo, 87.3% fizeram a 2ª dose da vacina, no entanto, apenas 81.7% completaram o esquema vacinal com a terceira dose. De outra forma, conclui-se que 10.9% das jovens convocadas à vacinação não aderiram, e 7.4% das que iniciaram o esquema não o completaram.

No grupo das jovens nascidas em 1999, convocadas para a vacinação no ano de 2012, 84.7% fizeram primeira dose da vacina e 79.8% fizeram a 2ª dose. Somente 61.2% destas jovens completaram o esquema vacinal com a terceira dose da vacina.

Mais uma vez, os resultados demonstram uma diminuição da adesão de dose para dose. Das jovens convocadas 15.3% não aderiram à Gardasil, e das que aderiram 23.5% não completaram o esquema de vacinação.

Concluindo, podemos constatar que ao longo dos 5 anos em que decorreu a vacinação contra o HPV houve uma tendência para o aumento do incumprimento do esquema. Os dados relativos ao último ano (2012) são especialmente preocupantes verificando-se que quase 40% das jovens convocadas não completaram o esquema vacinal.

Estes dados apontam claramente para um decréscimo tanto na adesão das jovens à vacinação quanto ao cumprimento do esquema de vacinação da vacina tetravalente proposto no PNV o que exige séria reflexão e alteração de estratégias que conduzam a uma adesão plena e cumprimento efetivo da vacinação.

A aceitação generalizada da vacina exigirá esforços combinados de decisores políticos, prestadores de cuidados de saúde, e pais para que seja possível alcançar plenamente os potenciais benefícios para a saúde pública da vacinação em massa.(37)

Com efeito, a formação de médicos, enfermeiros, professores, pais/encarregados de educação e adolescentes será crucial para que a distribuição das vacinas contra o HPV pela população-alvo ocorra antes do início da atividade sexual, a janela de alta eficácia da vacina.(37)

O rastreio do CCU é uma intervenção de prevenção secundária altamente eficaz. Este deve continuar a ser feito, uma vez que apenas 2 dos 15 tipos de HPV oncogénicos estão incluídos nas vacinas e, para além disso, por pelo menos 2-3 décadas, as mulheres sexualmente ativas não vacinadas irão permanecer em situação de risco para a doença.(38)

Em conclusão, associar a vacinação aos programas de rastreio já existentes, possibilitará a eliminação virtual do cancro cervical provocado pelos tipos de HPV 16 e 18.(38)

Bibliografia

1. Moscicki AB. Impact of HPV infection in adolescent populations. The Journal of adolescent health : official publication of the Society for Adolescent Medicine. 2005 Dec;37(6 Suppl):S3-9. PubMed PMID: 16310138.
2. Bosch FX, Munoz N. The viral etiology of cervical cancer. Virus research. 2002 Nov;89(2):183-90. PubMed PMID: 12445658.
3. Cox JT. The development of cervical cancer and its precursors: what is the role of human papillomavirus infection? Current opinion in obstetrics & gynecology. 2006 Feb;18 Suppl 1:s5-s13. PubMed PMID: 16520683.
4. Silva J, Ribeiro J, Sousa H, Cerqueira F, Teixeira AL, Baldaque I, et al. Oncogenic HPV Types Infection in Adolescents and University Women from North Portugal: From Self-Sampling to Cancer Prevention. Journal of oncology. 2011;2011:953469. PubMed PMID: 22174713. Pubmed Central PMCID: 3228361.
5. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. Lancet. 2007 Sep 8;370(9590):890-907. PubMed PMID: 17826171.
6. Paavonen J. Human papillomavirus infection and the development of cervical cancer and related genital neoplasias. International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases. 2007 Nov;11 Suppl 2:S3-9. PubMed PMID: 18162244.
7. Tjalma WA, Van Waes TR, Van den Eeden LE, Bogers JJ. Role of human papillomavirus in the carcinogenesis of squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix. Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology. 2005 Aug;19(4):469-83. PubMed PMID: 16150388.
8. Ho GY, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. The New England journal of medicine. 1998 Feb 12;338(7):423-8. PubMed PMID: 9459645.
9. Fleurence RL, Dixon JM, Milanova TF, Beusterien KM. Review of the economic and quality-of-life burden of cervical human papillomavirus disease. American journal of obstetrics and gynecology. 2007 Mar;196(3):206-12. PubMed PMID: 17346523.
10. Ault KA. Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections in the female genital tract. Infectious diseases in obstetrics and gynecology. 2006;2006 Suppl:40470. PubMed PMID: 16967912. Pubmed Central PMCID: 1581465.
11. Baseman JG, Koutsky LA. The epidemiology of human papillomavirus infections. Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology. 2005 Mar;32 Suppl 1:S16-24. PubMed PMID: 15753008.
12. La Torre G, de Waure C, Chiaradia G, Mannocci A, Ricciardi W. HPV vaccine efficacy in preventing persistent cervical HPV infection: a systematic review and meta-analysis. Vaccine. 2007 Dec 5;25(50):8352-8. PubMed PMID: 17996990.
13. Bosch FX, Munoz N, de Sanjose S. Human papillomavirus and other risk factors for cervical cancer. Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie. 1997;51(6-7):268-75. PubMed PMID: 9309247.
14. Widdice LE, Moscicki AB. Updated guidelines for papanicolaou tests, colposcopy, and human papillomavirus testing in adolescents. The Journal of adolescent health : official publication of the Society for Adolescent Medicine. 2008 Oct;43(4 Suppl):S41-51. PubMed PMID: 18809144. Pubmed Central PMCID: 2938015.
15. Shew ML, Fortenberry JD. HPV infection in adolescents: natural history, complications, and indicators for viral typing. Seminars in pediatric infectious diseases. 2005 Jul;16(3):168-74. PubMed PMID: 16044390.

16. Franco EL, Duarte-Franco E, Ferenczy A. Cervical cancer: epidemiology, prevention and the role of human papillomavirus infection. CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne. 2001 Apr 3;164(7):1017-25. PubMed PMID: 11314432. Pubmed Central PMCID: 80931.
17. Castellsague X. Natural history and epidemiology of HPV infection and cervical cancer. Gynecologic oncology. 2008 Sep;110(3 Suppl 2):S4-7. PubMed PMID: 18760711.
18. Soliman PT, Slomovitz BM, Wolf JK. Mechanisms of cervical cancer. Drug Discovery Today: Disease Mechanisms. 2004;1(2):253-8.
19. Rosa MId, Medeiros LR, Rosa DD, Bozzeti MC, Silva FR, Silva BR. Human papillomavirus and cervical neoplasia. Cad Saúde Pública, Rio de Janeiro. 2009;25(5):953-64.
20. Dunne EF, Markowitz LE. Genital human papillomavirus infection. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2006 Sep 1;43(5):624-9. PubMed PMID: 16886157.
21. Bergman SJ, Collins-Lucey E. Update on Human Papillomavirus Vaccines: Life Saver or Controversy Magnet? Clinical Microbiology Newsletter. 2012;34(11):85-91.
22. Bryan JT. Developing an HPV vaccine to prevent cervical cancer and genital warts. Vaccine. 2007 Apr 20;25(16):3001-6. PubMed PMID: 17289220.
23. Freitas MdG, Ventura MT. Vacinação contra infecções por Vírus do Papiloma Humano (HPV). Portugal: Direcção-Geral da Saúde, Comissão Técnica de Vacinação; 2008.
24. Frazer I. Correlating immunity with protection for HPV infection. International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases. 2007 Nov;11 Suppl 2:S10-6. PubMed PMID: 18162240.
25. Circular Normativa nº 22/DSCS/DPCD: Programa Nacional de Vacinação (PNV) Introdução da vacina contra infecções por Vírus do Papiloma Humano. Portugal: Direcção Geral da Saúde, Divisão de Prevenção e Controlo da Doença; 2008.
26. Huh WK, Roden RB. The future of vaccines for cervical cancer. Gynecologic oncology. 2008 May;109(2 Suppl):S48-56. PubMed PMID: 18482559.
27. Sellors JW, Karwalajtys TL, Kaczorowski J, Mahony JB, Lytwyn A, Chong S, et al. Incidence, clearance and predictors of human papillomavirus infection in women. CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne. 2003 Feb 18;168(4):421-5. PubMed PMID: 12591782. Pubmed Central PMCID: 143547.
28. Hamers F, Lopalco P. Guidance for the introduction of HPV vaccines in EU countries. Stockholm: World Health Organization, European Center for Disease Prevention and Control; 2008.
29. Pista Â, Cunha MJ, Silva DPd, Rodrigues V. Conferência HPV e vacinação contra o cancro do colo do útero: Sociedade Portuguesa de Oncologia; 2007 [cited 2013]. Available from: <http://www.sponcologia.pt/archives/167>.
30. Wang KL. Human papillomavirus and vaccination in cervical cancer. Taiwanese journal of obstetrics & gynecology. 2007 Dec;46(4):352-62. PubMed PMID: 18182340.
31. Hager WD. Human papilloma virus infection and prevention in the adolescent population. Journal of pediatric and adolescent gynecology. 2009 Aug;22(4):197-204. PubMed PMID: 19481480.
32. Tristram A, Fiander A. Human papillomavirus (including vaccines). Obstetrics, Gynaecology and Reproductive Medicine. 2007;17(11):324-9.
33. Greenblatt RJ. Human Papillomaviruses: Diseases, Diagnosis, and a Possible Vaccine. Clinical Microbiology Newsletter. 2005;27(18):139-45.
34. Herzog TJ, Vallerie A, Smith JS, Wright1 JD. Clinical Indications for Human Papillomavirus Vaccination. Clinical Ovarian Cancer. 2008;1(1):36-9.
35. Bayas JM, Costas L, Munoz A. Cervical cancer vaccination indications, efficacy, and side effects. Gynecologic oncology. 2008 Sep;110(3 Suppl 2):S11-4. PubMed PMID: 18586311.
36. Medeiros R, Prazeres H, Pinto D, Macedo-Pinto I, Lacerda M, Lopes C, et al. Characterization of HPV genotype profile in squamous cervical lesions in Portugal, a southern

European population at high risk of cervical cancer. *European journal of cancer prevention : the official journal of the European Cancer Prevention Organisation*. 2005 Oct;14(5):467-71. PubMed PMID: 16175051.

37. Society of Gynecologic Oncologists Education Resource Panel Writing g, Collins Y, Einstein MH, Gostout BS, Herzog TJ, Massad LS, et al. Cervical cancer prevention in the era of prophylactic vaccines: a preview for gynecologic oncologists. *Gynecologic oncology*. 2006 Sep;102(3):552-62. PubMed PMID: 16979432.

38. Stanley M. Human papillomavirus vaccines versus cervical cancer screening. *Clinical oncology*. 2008 Aug;20(6):388-94. PubMed PMID: 18538554.

39. Silva DPd. Prevenção do cancro colo do útero e de outras doenças genitais associadas ao HPV MEDIPÉDIA 2010 [updated 6 March 2010; cited 2013]. Available from: <http://www.medipedia.pt/home/home.php?module=artigo&id=66>.

40. Plano Oncológico Nacional — 2001-2005. Portugal: Resolução do Conselho de Ministros n.º 129/2001 - DIÁRIO DA REPÚBLICA — I SÉRIE-B; 2001. p. 5241-7.

41. Natunen K, Lehtinen J, Namujju P, Sellors J, Lehtinen M. Aspects of prophylactic vaccination against cervical cancer and other human papillomavirus-related cancers in developing countries. *Infectious diseases in obstetrics and gynecology*. 2011;2011:675858. PubMed PMID: 21785556. Pubmed Central PMCID: 3140204.

42. Tavares F. Programa de rastreios da Região Norte. Portugal: Administração Regional de Saúde do Norte, I.P.; 2009. p. 11-38.

43. Plano Nacional de Prevenção e Controlo das Doenças Oncológicas 2007/2010. Portugal: Coordenação Nacional para as Doenças Oncológicas; 2007. p. 19-21.

44. Stanley M, Villa LL. Monitoring HPV vaccination. *Vaccine*. 2008 Mar 14;26 Suppl 1:A24-7. PubMed PMID: 18642459.

45. Frazer IH. HPV vaccines and the prevention of cervical cancer. *update on cancer therapeutics*. 2008;3:43-8.

46. Villa LL. HPV prophylactic vaccination: The first years and what to expect from now. *Cancer letters*. 2011 Jun 28;305(2):106-12. PubMed PMID: 21190794.

47. Wright TC, Jr., Huh WK, Monk BJ, Smith JS, Ault K, Herzog TJ. Age considerations when vaccinating against HPV. *Gynecologic oncology*. 2008 May;109(2 Suppl):S40-7. PubMed PMID: 18482558.

48. Torne A, Alonso I, Puig-Tintore LM, Pahisa J. Clinical role of cervical cancer vaccination: when and whom to vaccinate? *Gynecologic oncology*. 2008 Sep;110(3 Suppl 2):S15-6. PubMed PMID: 18635253.

49. Wood D, Shin JH, Duval B, Schmitt HJ. Chapter 22: Assuring the quality, safety and efficacy of HPV vaccines: the scientific basis of regulatory expectations pre- and post-licensure. *Vaccine*. 2006 Aug 31;24 Suppl 3:S3/187-92. PubMed PMID: 16950006.

50. Kyrgiou M, Shafi MI. HPV vaccine. *OBSTETRICS, GYNAECOLOGY AND REPRODUCTIVE MEDICINE*. 2008;19(1):26-8.

51. Elbasha EH, Dasbach EJ, Insinga RP, Haupt RM, Barr E. Age-based programs for vaccination against HPV. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2009 Jul-Aug;12(5):697-707. PubMed PMID: 19490561.

52. Circular Normativa nº 25/DSCS/DPCD: Campanha de vacinação contra infeções por Vírus do Papiloma Humano (HPV). Portugal: Direcção-Geral da Saúde, Divisão de Prevenção e Controlo da Doença; 2008.

53. Wright TC, Jr., Bosch FX. Is viral status needed before vaccination? *Vaccine*. 2008 Mar 14;26 Suppl 1:A12-5. PubMed PMID: 18642458.

54. Pedersen C, Petaja T, Strauss G, Rumke HC, Poder A, Richardus JH, et al. Immunization of early adolescent females with human papillomavirus type 16 and 18 L1 virus-like particle vaccine containing AS04 adjuvant. *The Journal of adolescent health : official publication of the Society for Adolescent Medicine*. 2007 Jun;40(6):564-71. PubMed PMID: 17531764.

55. Raffle AE. Challenges of implementing human papillomavirus (HPV) vaccination policy. *Bmj*. 2007 Aug 25;335(7616):375-7. PubMed PMID: 17717366. Pubmed Central PMCID: 1952478.
56. Nicol AF, Nuovo GJ, Dillner J. A summary of the 25th International Papillomavirus Conference 2009: vaccines, screening, epidemiology and therapeutics. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*. 2010 Mar;47(3):208-15. PubMed PMID: 20080439.
57. Adams M, Jasani B, Fiander A. Human papilloma virus (HPV) prophylactic vaccination: challenges for public health and implications for screening. *Vaccine*. 2007 Apr 20;25(16):3007-13. PubMed PMID: 17292517.
58. Villa LL. Prophylactic HPV vaccines: reducing the burden of HPV-related diseases. *Vaccine*. 2006 Mar 30;24 Suppl 1:S23-8. PubMed PMID: 16194583.
59. Armstrong EP. Prophylaxis of cervical cancer and related cervical disease: a review of the cost-effectiveness of vaccination against oncogenic HPV types. *Journal of managed care pharmacy : JMCP*. 2010 Apr;16(3):217-30. PubMed PMID: 20331326.
60. Demarteau N, Detournay B, Tehard B, El Hasnaoui A, Standaert B. A generally applicable cost-effectiveness model for the evaluation of vaccines against cervical cancer. *International journal of public health*. 2011 Apr;56(2):153-62. PubMed PMID: 21110060. Pubmed Central PMCID: 3066388.
61. Kahn JA, Rosenthal SL, Tissot AM, Bernstein DI, Wetzel C, Zimet GD. Factors influencing pediatricians' intention to recommend human papillomavirus vaccines. *Ambulatory pediatrics : the official journal of the Ambulatory Pediatric Association*. 2007 Sep-Oct;7(5):367-73. PubMed PMID: 17870645.
62. Kahn JA. Vaccination as a prevention strategy for human papillomavirus-related diseases. *The Journal of adolescent health : official publication of the Society for Adolescent Medicine*. 2005 Dec;37(6 Suppl):S10-6. PubMed PMID: 16310136.
63. Reiter PL, Stubbs B, Panozzo CA, Whitesell D, Brewer NT. HPV and HPV vaccine education intervention: effects on parents, healthcare staff, and school staff. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2011 Nov;20(11):2354-61. PubMed PMID: 21949110. Pubmed Central PMCID: 3210879.
64. Wetzel C, Tissot A, Kollar LM, Hillard PA, Stone R, Kahn JA. Development of an HPV educational protocol for adolescents. *Journal of pediatric and adolescent gynecology*. 2007 Oct;20(5):281-7. PubMed PMID: 17868894. Pubmed Central PMCID: 2034395.
65. Marek E, Dergez T, Rebek-Nagy G, Szilard I, Kiss I, Ember I, et al. Effect of an educational intervention on Hungarian adolescents' awareness, beliefs and attitudes on the prevention of cervical cancer. *Vaccine*. 2012 Nov 6;30(48):6824-32. PubMed PMID: 23000124.

Anexo

Dados referentes à vacinação contra o HPV no Centro da Saúde da Covilhã

VACINA HPV

Coorte	Vacina / Dose	Total de fichas de vacinação (só raparigas)	Total de jovens vacinadas	%
1999		242		
	HPV 1		205	84,7
	HPV 2		193	79,8
	HPV 3		148	61,2
1998		229		
	HPV 1		204	89,1
	HPV 2		200	87,3
	HPV 3		187	81,7
1997		232		
	HPV 1		220	94,8
	HPV 2		217	93,5
	HPV 3		213	91,8
1996		214		
	HPV 1		201	93,9
	HPV 2		201	93,9
	HPV 3		192	89,7
1995		225		
	HPV 1		214	95,1

	HPV 2		211	93,8
	HPV 3		207	92,0
1994 (Campanha)		230		
	HPV 1		202	87,8
	HPV 2		197	85,7
	HPV 3		190	82,6
1993 (Campanha)		232		
	HPV 1		208	89,7
	HPV 2		205	88,4
	HPV 3		195	84,1
1992 (Campanha)		236		
	HPV 1		209	88,6
	HPV 2		204	86,4
	HPV 3		196	83,1